

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide

Revisión sistemática de la eficacia y seguridad
de Certolizumab Pegol y Tocilizumab

Egilea /Autora:

Deiane Pereda Bajo

Zuzendaria / Director/a:

Teresa Morera Herreras

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia farmacológica y la seguridad del Certolizumab Pegol (CZP) con la del Tocilizumab (TCZ) en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a grave en el adulto en términos de respuesta ACR20 y de incidencia de eventos adversos, respectivamente.

Material y métodos: Para llevar a cabo la revisión sistemática se realizaron dos búsquedas de ensayos clínicos en la base de datos PubMed, una sobre el CZP y otra sobre el TCZ. Se extrajeron las variables establecidas a partir de los textos completos de los estudios seleccionados y considerados de calidad según las directrices del grupo CONSORT.

Resultados: En la búsqueda sistemática se obtuvieron un total de 19 ensayos clínicos, 8 sobre el CZP y 11 sobre el TCZ. Posteriormente, se completó el trabajo con otros tipos de publicaciones, tres libros y la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Discusión: El TCZ a dosis de 8 mg/kg (posología recomendada) en monoterapia consiguió un mayor porcentaje de respuestas ACR20 en comparación con CZP 200 mg (posología recomendada) en monoterapia; mientras que en combinación con metotrexato (MTX) u otros Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME), el porcentaje de respuesta de ambos fue similar. Ambos fármacos mostraron un buen perfil de seguridad y no existen datos que muestren un mayor riesgo atribuible al tratamiento con ninguno de ellos para los pacientes tratados en comparación con la población general.

Conclusión: Tanto el CZP como el TCZ son seguros y eficaces para su uso (ya sea en monoterapia o en combinación con FAME) en el tratamiento de la AR moderada a severamente activa, mostrando una ligera superioridad en monoterapia el TCZ frente al CZP a las dosis estudiadas.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Artritis reumatoide	1
1.1.1. Concepto y epidemiología.....	1
1.1.2. Etiología y patogenia	1
1.1.3. Diagnóstico.....	3
1.1.3.1. Criterios diagnósticos	3
1.1.3.2. Laboratorio y radiología	4
1.1.3.3. Criterios de remisión	4
1.2. Abordaje terapéutico de la artritis reumatoide	5
1.2.1. Tratamiento farmacológico clásico.....	6
1.2.2. Terapia biológica	7
1.2.2.1. Certolizumab Pegol	7
1.2.2.2. Tocilizumab	9
2. OBJETIVO	10
3. METODOLOGÍA	10
3.1. Estrategia de búsqueda.....	10
3.2. Criterios de selección.....	11
3.3. Criterios de exclusión	11
3.4. Extracción de los datos y valoración de la calidad.....	11
3.5. Síntesis y análisis de datos	12
4. RESULTADOS	13
4.1. Certolizumab Pegol	13
4.2. Tocilizumab.....	21
5. DISCUSIÓN	31
6. CONCLUSIONES	41
7. BIBLIOGRAFÍA.....	41

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ARTRITIS REUMATOIDE

1.1.1. Concepto y epidemiología

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica crónica de etiología desconocida. La principal característica de la enfermedad es la inflamación de las articulaciones. Tiene un curso progresivo lento, y sin tratamiento, conduce a una etapa más severa con destrucción progresiva del cartílago y del hueso y aparición de deformidades, dolor e incapacidad funcional¹.

Teniendo en cuenta el curso de la enfermedad, los pacientes con AR persistente y altamente activa tienen un aumento de la mortalidad^{2,3} y su esperanza de vida se reduce entre 3 y 10 años en comparación con la población general⁴. Además, no es raro que en su primera visita reumatológica los pacientes con AR temprana ya tengan una o más enfermedades coexistentes, con un aumento adicional del riesgo de discapacidad laboral y deterioro de la calidad de vida^{5,6}.

En los países industrializados, la AR afecta aproximadamente al 1% de los adultos, es tres veces más frecuente en mujeres y la prevalencia aumenta con la edad, siendo máxima en mujeres mayores de 65 años⁷. La prevalencia en España según el estudio EPISER es del 0,5% y la incidencia se aproxima a los 10 casos/100.000 habitantes⁸.

1.1.2. Etiología y patogenia

Aunque la etiología es desconocida, actualmente se cree que la AR está desencadenada por la exposición de antígenos exógenos o endógenos, o ambos, sobre un individuo genéticamente predispuesto, para iniciar una serie autopropagadora de respuestas autoinmunes en el compartimento sinovial^{9,23}.

Muchas poblaciones de células presentes en la membrana sinovial, incluyendo monocitos, macrófagos, células B, células T, células endoteliales y fibroblastos, participan en el proceso inflamatorio en curso¹⁰. Se desconocen las causas por las

cuales estas células producen citocinas proinflamatorias, especialmente factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucinas (IL-1, IL-6, IL-15, IL-17 y la IL-18), pero se ha demostrado que desempeñan un papel decisivo en la aparición y mantenimiento de la sinovitis^{11,12}. Son las responsables de inducir la síntesis de metaloproteasas y prostaglandinas y de activar a los osteoclastos, produciendo la destrucción del cartílago articular. Además, las células B se activan y transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos, factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP), principales biomarcadores de la AR. Por tanto, un cierto número de moléculas y células son un blanco potencial para la terapia biológica de la AR.

Existe una susceptibilidad genética a presentar AR objetivada por el ligero aumento de la frecuencia de esta enfermedad en los familiares de primer grado de los pacientes, especialmente si son seropositivos para el FR. Tales observaciones sugieren que la AR es una enfermedad poligénica, y que los factores no heredados son también importantes.

La estructura de las moléculas de superficie MHC de clase II (*Major Histocompatibility complex*) en las células presentadoras de antígeno tiene una gran importancia en la susceptibilidad de la AR y representa entre el 40% y el 60% de la influencia genética¹³. Esta influencia se debe a la presencia de los haplotipos HLA-DR*04 y HLA-DR*01 del gen HLA-DR4 o HLA-DRB1, situado en el cromosoma 6. Estos comparten una secuencia de aminoácidos similar “glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina” (QKRAA) en el dominio implicado en la presentación del antígeno al receptor del linfocito T conocida como epítipo compartido, y es la influencia genética más importante en la susceptibilidad a padecer AR¹⁴.

Actualmente está en curso la detección del genoma de la enfermedad no-HLA. La asociación de la AR con el gen PTPN22 (*Protein Tyrosine Phosphatase, Nonreceptor Type 22*) situado en el cromosoma 1 es la más sólida y repetida después de los HLA. Una mutación en este gen permite que las células T escapen de la inducción de la muerte celular por apoptosis, predisponiendo a la autoinmunidad¹⁵.

Son varios los estudios que sugieren un papel protector de los estrógenos en la inmunopatología de la AR, lo que explica que la incidencia máxima de la enfermedad en mujeres ocurra durante la menopausia, cuando la producción ovárica de hormonas sexuales cae marcadamente; y que, por el contrario, en un 75% de las mujeres embarazadas con AR la actividad de la enfermedad disminuya^{16,17}.

Se ha demostrado que el hábito tabáquico aumenta el riesgo de padecer AR en los sujetos con el antes mencionado epítipo compartido, independientemente de la presencia de anti-CCP, aunque la asociación es mayor en este subgrupo¹⁴. Además, los sujetos fumadores con AR tienen un aumento de la actividad y gravedad de la enfermedad¹⁸ y responden peor al tratamiento con metotrexato (MTX) y anti-TNF¹⁹.

Aunque se han desarrollado numerosas hipótesis, los intentos por identificar agentes infecciosos específicos como la etiología de la AR generalmente han sido decepcionantes. Diversos estímulos medioambientales, sobre todo infecciones, infectarían a un individuo con una base genética adecuada y, por algún mecanismo, la respuesta inflamatoria se centraría en las articulaciones. Una vez asentada allí, la sinovitis persistiría, incluso en ausencia del agente agresor, por influencias autoinmunitarias locales y de otro tipo que harían que la enfermedad se autoperpetúe.

1.1.3. Diagnóstico

El diagnóstico de la AR debe realizarse mediante criterios establecidos basados en la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio y radiografías. Ninguna manifestación aislada permite un diagnóstico definitivo.

1.1.3.1. Criterios diagnósticos

En septiembre de 2010 se publicaron en las revistas *Annals of Rheumatic Diseases* y *Arthritis and Rheumatism* los nuevos criterios de clasificación de la AR²⁰, en una acción conjunta de la EULAR (European League Against Rheumatism) y el ACR (American College of Rheumatology) con el fin de mejorar los criterios de clasificación de 1987 (ver Anexo 1) utilizados hasta entonces²¹, y que han sido

utilizados en los ensayos clínicos de este estudio. Estos nuevos criterios de 2010 (ver Anexo 2) permiten, por un lado, clasificar como AR un grupo de artritis que hasta ahora quedaban clasificadas como artritis indiferenciada y, por otro, clasificar de forma precoz a los pacientes con AR, lo que ahorra tiempo en el inicio del tratamiento²².

1.1.3.2. Laboratorio y radiología

Los marcadores serológicos juegan un importante papel en la detección de la AR. El FR y los anti-CCP son claves en el diagnóstico de sospecha en pacientes con AR de inicio^{23,24}.

En torno al 50-80% de las personas con AR tienen FR, anti-CCP o ambos. El FR no es específico para la AR y puede estar presente en pacientes con otras enfermedades como infecciones (hepatitis C), procesos inflamatorios y en personas mayores saludables; pero el anti-CCP alcanza una especificidad del 63-100%⁷.

No existe una lesión radiológica única que sea específica y diagnóstica de AR. Son características de esta enfermedad la sinovitis, la inmovilización e hiperemia y la destrucción articular y ósea por el pannus, lo cual se traduce radiológicamente por la tumefacción de partes blandas, la osteoporosis yuxtaarticular, el pinzamiento de la interlínea articular y la aparición de erosiones y/o quistes óseos (geodas) respectivamente. La predilección de la enfermedad por las pequeñas articulaciones de las muñecas, manos y pies es la causa de que en estas zonas se aprecien las alteraciones radiológicas en fases muy tempranas, aunque bien es cierto que la mayoría de casos (80%) no muestran alteraciones radiológicas durante el primer año de evolución, sino que aparecen a medida que la enfermedad avanza. No existe correlación entre las alteraciones clínicas, radiológicas y anatomopatológicas.

En 2013, la EULAR publicó unas recomendaciones sobre el uso de la radiología en el manejo de la AR²⁵, las cuales se muestran en la tabla del Anexo 3.

1.1.3.3. Criterios de remisión

Como veremos más adelante, el objetivo terapéutico de la AR consiste en alcanzar la remisión. Sin embargo, el término remisión no está suficientemente claro. Además, la complejidad del proceso inflamatorio, la falta de precisión de la exploración clínica y la naturaleza permanente de las lesiones producidas hacen de la valoración de la actividad inflamatoria un proceso complejo, lo que explica las diferentes valoraciones que existen actualmente²⁶.

Dentro de los índices de actividad compuestos están el DAS (*Disease Activity Score*) y su derivado el DAS28 (DAS con índice articular reducido) y el SDAI (*Simplified Disease Activity Index*), que son los más utilizados en la práctica clínica. También existen índices basados en cuestionarios a pacientes: el PAS (*Patient Activity Scale*) y el RAPID (*Routine Assessment of Patient Index*), útiles para estudios poblacionales en los que la exploración física y la determinación de los reactantes de fase aguda no son posibles.

Por otra parte, están los criterios de clasificación de remisión de la ACR, utilizados en los ensayos clínicos del presente estudio, y que se basan en 7 puntos:

- Número de articulaciones dolorosas (a la palpación)
- Número de articulaciones inflamadas
- Evaluación global de actividad de la enfermedad efectuada por el médico
- Evaluación global de actividad de la enfermedad efectuada por el paciente
- Evaluación del dolor efectuada por el paciente
- Evaluación de la capacidad funcional mediante cuestionarios validados como el HAQ (como el Health Assessment Questionnaire)
- Reactantes de fase aguda (PCR o VSG)

La respuesta ACR es una variable dicotómica con un resultado positivo (respondedor) o negativo (no respondedor). El ACR20 se define como una mejoría del 20% en los dos primeros items, más una mejoría de un 20% en tres cualesquiera de los cinco restantes. Este resultado no es fácil de alcanzar, pese a lo que ahora también se usan ACR50 y ACR70, con mejorías del 50% y 70% respectivamente.

1.2. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

El tratamiento de la AR ha experimentado avances muy importantes durante la última década, desde la inmunomodulación no específica hasta el desarrollo de los fármacos biológicos, que actúan específicamente con citocinas y células implicadas en la patogénesis de la enfermedad.

Actualmente, se considera prioritario establecer un objetivo terapéutico concreto, como alcanzar la remisión, alivio del dolor y la inflamación, prevención del daño estructural y si es posible restaurar las alteraciones de la capacidad funcional. Se ha demostrado que establecer este objetivo tiene tanta importancia como el fármaco o los fármacos que utilicemos para conseguirlo²⁷.

Cuanto más intensivo y precoz sea el tratamiento, mejor es la evolución de la enfermedad y mejores resultados se obtienen, por lo que se debe instaurar tratamiento lo antes posible^{28,29}. Incluso aunque no cumplan los criterios diagnósticos de AR, habida cuenta de la alta probabilidad de que se trate de una AR en fase inicial, el Consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre el uso de terapias biológicas en la AR considera justificado iniciar en estos pacientes tratamiento con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME)

A pesar de todo esto, un 40-50% de los pacientes no logran la respuesta necesaria ni siquiera con fármacos biológicos, y es frecuente que estos dejen de ser eficaces con el tiempo³⁰, por lo que resulta esencial disponer de todos ellos dentro del arsenal para el abordaje terapéutico de la AR.

1.2.1. Tratamiento farmacológico clásico

Analgésicos/AINES: aunque no interfieren en la evolución de la enfermedad, reducen el dolor y la inflamación.

Corticoides: son antiinflamatorios e inmunosupresores. Como los FAME tardan unas 3-4 semanas en hacer efecto, se deben considerar durante este tiempo a dosis bajas y durante el menor tiempo posible.

FAME: son fármacos que mejoran los signos y síntomas de la enfermedad y retrasan su progresión, mejorando por lo tanto la calidad de vida de los pacientes. Debido a esto se consideran el primer escalón terapéutico. El más utilizado y eficaz es el MTX, acompañado de ácido fólico para contrarrestar los efectos adversos. En caso de respuesta insatisfactoria a MTX, se pueden utilizar otros FAME como la leflunomida (LEF), la sulfasalazina (SSZ) o antipalúdicos.

Inmunosupresores: actúan sobre los linfocitos T CD4. Se prescriben tras fracaso de los FAME, pero no se considera indispensable su uso antes de iniciar un tratamiento biológico. Son la ciclosporina y la azatioprina.

1.2.2. Terapia biológica

Actualmente los distintos medicamentos biológicos para el tratamiento de la AR se pueden agrupar en función de su diana biológica en anti-TNF α (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol (CZP) y golimumab), antagonistas del antígeno CD20 (rituximab), inhibidores de la activación de linfocitos T (abatacept), inhibidores de la IL-1 (anakinra) e inhibidores de la IL-6 (tocilizumab (TCZ)). Sus principales características quedan recogidas en la tabla del Anexo 4.

Se considera candidato a terapia biológica todo paciente que no haya conseguido el objetivo terapéutico con al menos un FAME relevante, preferiblemente MTX, en monoterapia o combinación y a dosis óptimas. Esto se debe a alguno de los inconvenientes de la terapia biológica, como la administración intravenosa de alguno de ellos, su elevado coste y los efectos adversos asociados a estas terapias³¹.

Los fármacos biológicos suelen combinarse con los FAME tradicionales, pero algunos están aprobados y han demostrado ser eficaces en monoterapia también³². Presentan diferente modo de acción y perfiles individuales de farmacocinética, seguridad y eficacia, y la respuesta de los pacientes a ellos en la práctica clínica puede variar, pudiendo ser causa de abandono del tratamiento su baja tolerabilidad o la pérdida de eficacia en el tiempo.

1.2.2.1. Certolizumab Pegol

El CZP es un nuevo antagonista del TNF- α que tiene indicación para la AR activa de intensidad moderada a grave en adultos con respuesta inadecuada a FAME, en combinación con MTX o en monoterapia.

El TNF- α es una citocina proinflamatoria producida por los macrófagos y otras células en respuesta a diferentes estímulos. Una vez establecida la inflamación crónica en el sinovio de las articulaciones de los enfermos, se desarrollan una serie de circuitos proinflamatorios en los que participan las citocinas y, más en concreto, el TNF- α y la IL-1, produciendo daño en el cartílago y reabsorción ósea.

Este TNF- α es secretado de dos formas, una precursora, unida a membrana, y otra soluble. La forma unida a membrana es escindida por la enzima convertidora del TNF- α (TACE) y da origen a la forma soluble de esta citocina. La mayoría de las acciones producidas por TNF son mediadas por uno de sus dos receptores, TNF-R1 y TNF-R2 (conocidos también como p55 y p75 respectivamente debido a su peso molecular), que están ampliamente distribuidos en la membrana de casi todos los tejidos. El receptor TNF-R1 se une preferentemente al TNF soluble y posee un dominio de muerte que regula la apoptosis por la vía de las caspasas. Por el contrario, el TNF-R2 tiene una mayor afinidad hacia el TNF de membrana, careciendo de dominio de muerte³³.

Tras la estimulación con TNF- α , se produce la liberación de prostaglandinas y colagenasas por las células sinoviales, se favorece la fibrosis y el influjo celular sinovial y se induce la producción de IL-1 y GM-CSF (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Todo esto indica que no sólo posee capacidad inflamatoria *per se*, sino que también es capaz de regular la producción de otros mediadores proinflamatorios. Además, el TNF- α activa a los osteoclastos, produciéndose con todo esto la artritis erosiva característica de la enfermedad.

Los estudios de las biopsias sinoviales de los pacientes tratados con anti-TNF- α muestran que en el tejido se reduce la migración celular y la producción no sólo de

TNF- α , sino también de otras IL la IL-1 y del receptor soluble RI de TNF- α , lo que corrobora el papel regulador del TNF- α en la inflamación de la AR^{34,35}.

El CZP reconoce y neutraliza específicamente al TNF- α humano, tanto su forma soluble como la unida a membrana, de una forma dosis dependiente.

Es un anticuerpo monoclonal murino humanizado con características estructurales diferenciales del resto de los anti-TNF, puesto que está pegilado, es decir, unido a dos moléculas de polietilenglicol (PEG). Al carecer de región Fc, presente en el resto de los anticuerpos monoclonales completos, el CZP no induce citotoxicidad y reduce la apoptosis. Además, su estructura pegilada permite incrementar su vida media a unos 14 días y puede contribuir a una mejor distribución en el tejido inflamado. Una vez escindida de la fracción Fab, el PEG es eliminado por vía renal.

Se administra de manera subcutánea con una dosis de carga inicial de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4. Después de esta carga inicial, la dosis de mantenimiento recomendada es de 200 mg cada 2 semanas. Durante el tratamiento con CZP se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado³⁶.

1.2.2.2. Tocilizumab

El TCZ es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado, aprobado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en adultos con respuesta inadecuada a FAME, en combinación con MTX o en monoterapia. Recientemente se ha aprobado también su uso en pacientes no previamente tratados con MTX.

La IL-6 es una citocina proinflamatoria producida por los linfocitos T y otros grupos celulares, con efectos estimuladores del crecimiento celular y en la síntesis de inmunoglobulinas por los linfocitos B. Actúa a través de la unión a dos tipos de receptores específicos: mIL-6R, unido a la membrana de hepatocitos, neutrófilos y un subgrupo de células T, y sIL-6R, receptor soluble. La forma soluble sIL-6R es capaz de acoplar la IL-6 a un receptor funcional e inducir su señalización en células que carecen de mIL-6R. Este mecanismo es conocido como transeñalización.

La IL-6 es una citocina pleiotrópica expresada en gran cantidad en el suero y en el tejido sinovial de pacientes con AR que estimula la diferenciación de los osteoclastos, y por tanto la resorción ósea y destrucción articular. Muchas de las células implicadas en la sinovitis (condrocitos, sinoviocitos, fibroblastos) carecen del mIL-6R, por lo que la IL-6 actúa a través del sIL-6R, como se ha explicado anteriormente.

La IL-6 modula la actividad de osteoclastos y linfocitos T y B infiltrantes del tejido sinovial y promueve el reclutamiento, la diferenciación y la activación de los monocitos. También tiene efectos sobre los fibroblastos sinoviales: estimula su crecimiento y promueve la síntesis de otros factores fibroblásticos como el RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B-ligand*), contribuyendo así a la inflamación crónica y a la erosión ósea³⁷.

El TCZ neutraliza el efecto biológico de la IL-6 a través del bloqueo de su receptor, tanto soluble como de membrana, bloqueando la señalización intracelular³⁸. Se administra a través de una perfusión intravenosa de una hora de duración. La posología recomendada es de 8mg/kg de peso corporal, cada 4 semanas pero no menos de 480 mg. Durante el tratamiento con TCZ se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.

Tanto el aclaramiento como la curva dosis-respuesta para TCZ se allana a mayor exposición, resultando en una menor ganancia de eficacia por cada aumento incremental en la concentración del fármaco, de manera que no se demostraron incrementos de eficacia clínicamente significativos en pacientes tratados con > 800 mg de TCZ. Por lo tanto, no se recomienda dosis superiores a 800 mg.

2. OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo fue la revisión sistemática a partir de ensayos clínicos de la eficacia farmacológica del CZP *versus* TCZ en el tratamiento de la AR en el adulto en términos de consecución de una respuesta ACR20 en la semana 24 de tratamiento, y la seguridad a través de la incidencia de eventos adversos (EA).

3. METODOLOGÍA

3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de estudios en la base de datos PubMed utilizando los siguientes MeSH (*Medical Subject Headings*): Certolizumab pegol, Tocilizumab y Rheumatoid Arthritis. Además, se delimitó la búsqueda con los siguientes filtros: ensayos clínicos, seres humanos, últimos 10 años e inglés.

CZP: Se identificaron 39 artículos potencialmente relevantes. Después de cribado se excluyeron 20 artículos con base en su título o resumen de tal forma que un total de 19 artículos fueron revisados en texto completo. De los 19 artículos seleccionados para revisión del texto completo, 1 fue excluido por el diseño del estudio; 5 por el tipo de intervención y 5 por ser re-análisis a partir de otros estudios primarios. De acuerdo con los criterios de elegibilidad establecidos, fueron incluidos un total 8 estudios en la presente revisión.

TCZ: Se identificaron 92 artículos potencialmente relevantes. Después de cribado se excluyeron 66 artículos con base en su título o resumen de tal forma que un total de 26 artículos fueron revisados en texto completo. De los 26 artículos seleccionados para revisión del texto completo, 5 fueron excluidos por el diseño del estudio; 5 por el tipo de intervención y 5 por ser re-análisis a partir de otros estudios primarios. De acuerdo con los criterios de elegibilidad establecidos, fueron incluidos un total 11 estudios en la presente revisión.

El diagrama representado en el Anexo 6 resume el proceso de inclusión de los resultados de búsqueda de esta revisión.

Posteriormente, se realizó otra búsqueda tanto en PubMed como en otras bases de datos (MEDLINE y Cochrane) de documentos y artículos útiles que aportasen información sobre la AR y su tratamiento. Las citas bibliográficas de los artículos seleccionados también fueron revisadas para la obtención de una información más amplia. Estas búsquedas se realizaron tanto en inglés como en castellano.

Se completó el trabajo con los libros “*Kelley. Tratado de reumatología*”, volumen III, “*Reumatología clínica*” de Duró Pujol y “*Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas*”; así como la consulta de la página web de la AEMPS³⁹.

3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Población: adultos con AR activa y refractaria a tratamiento con FAME.

Intervención: tratamiento con CZP *versus* comparador (placebo o FAME) / tratamiento con TCZ *versus* comparador (placebo o FAME).

Resultados: variable de eficacia/respuesta → consecución de un ACR20 en la semana 24 de tratamiento; y variable de seguridad/tolerabilidad → aparición o no de EA expresada en valores absolutos o su equivalencia porcentual.

Diseño del estudio: ensayos clínicos aleatorizados.

Restricciones: idioma → inglés.

3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron ensayos no controlados, ensayos en fase I y II, ensayos que incluyeran sujetos que tuvieran enfermedades graves concomitantes u otras enfermedades reumáticas o inflamatorias distintas de la AR que pudieran interferir en la evaluación del fármaco estudiado (p.e. historia de AIJ, espondiloartritis) y ensayos con sujetos que no hubieran recibido tratamiento previo para la AR.

Se revisaron estudios comparativos, estudios de evaluación, estudios observacionales y revisiones para identificar posibles estudios de interés a partir de sus referencias.

3.4. EXTRACCIÓN DE DATOS Y VALORACIÓN DE LA CALIDAD

Se extrajeron las variables establecidas a partir de los textos completos de los estudios seleccionados y considerados de calidad según la actualización de las

directrices emitidas por el grupo CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)⁴⁰ para ensayos clínicos que se muestran en el Anexo 7.

3.5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE DATOS

La eficacia fue valorada en términos de consecución de un ACR20 en la semana 24 de tratamiento. La seguridad fue expresada en valores porcentuales según la presencia de EA atribuibles a los fármacos en estudio. En la valoración de los resultados sobre seguridad, se tuvo en cuenta la actualización de las directrices emitidas por el grupo CONSORT, que indica que los análisis que evalúan la seguridad de un fármaco deben hacerse con intención de tratar, ya que el motivo de que un paciente abandone el tratamiento puede estar relacionado con la aparición de una reacción adversa.

4. RESULTADOS

Los acrónimos de los estudios seleccionados se describen en la tabla del Anexo 8 y el resumen de los artículos incluidos en esta revisión sistemática en la del Anexo 9.

4.1. CERTOLIZUMAB PEGOL

Certolizumab Pegol plus Methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis. Findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (RAPID 1). Keystone E, Heijde D, Mason D, Landewé R, Vollenhoven R, Combe B et al. *Arthritis Rheumatol.* 2008;58(11):3319-3329⁴¹.

Ensayo clínico internacional (fase III) de 52 semanas, aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado, realizado con pacientes adultos con AR activa refractarios al tratamiento con MTX.

Un total de 982 pacientes fueron asignados aleatoriamente a 3 grupos diferentes en un ratio de 2:2:1 para recibir 200 mg de CZP + MTX cada 2 semanas (tras una dosis de inducción de 400 mg en la semana 0, 2 y 4); 400 mg de CZP + MTX cada 2 semanas o placebo + MTX cada 2 semanas. En la semana 16, un 62,8% de los pacientes del grupo placebo + MTX abandonaron el ensayo por falta de eficacia, respecto al 21,1% y al 17,4% de los pacientes del grupo CZP 200 mg y 400 mg, respectivamente.

En la semana 24, se consiguió una respuesta en todos los parámetros de la ACR20 en un 58,8% de los pacientes del grupo CZP 200 mg y en un 60,8% de los pacientes con CZP 400 mg, respecto al 13,6% de los pacientes del grupo placebo. Pero además, el inicio de la acción del CZP fue más rápido, ya que en la primera semana un 22,9% y un 22,3% de los pacientes del grupo de CZP 200 mg y CZP 400 mg respectivamente, respecto a un 5,6% de los del grupo placebo habían conseguido una respuesta ACR20. Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de CZP para ninguno de los datos analizados.

Tanto los EA como los eventos adversos severos (EAS) predominaron en el grupo de CZP. Las infecciones fueron los EA más frecuentemente notificados, infección del tracto urinario (ITU) en el grupo placebo, e ITU e infección del tracto respiratorio superior (ITRS) en los grupos tratados con CZP. Por otro lado, los EA no infecciosos más frecuentes fueron cefalea, dolor de espalda e hipertensión. Se observaron neoplasias malignas en 12 pacientes: 1 en el grupo placebo, 7 en el grupo CZP 200 mg y 4 en el de 400 mg; y se registraron 7 muertes en total. Ni los tumores ni las muertes se consideraron relacionadas con el tratamiento.

En conclusión, el tratamiento con CZP + MTX mostró una reducción rápida y sostenida de los signos y síntomas de la AR en comparación con placebo + MTX en pacientes con AR con respuesta refractaria a MTX.

Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Smolen J, Landewe R, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijntens K et al. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):797-804⁴².

Ensayo clínico internacional (fase III) de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado, realizado con pacientes adultos con AR activa y refractaria al tratamiento con MTX.

Los diferentes tratamientos y el ratio de asignación aleatoria de los pacientes fue el mismo que en el estudio RAPID1. Sólo 17 pacientes (13,4%) con placebo completaron el estudio, en comparación 174 (70,7%) y 181 (73,6%) en los grupos CZP 200 mg y 400 mg, respectivamente. El motivo de suspensión fue la falta de consecución de un ACR20 en la semana 16.

Las diferencias en la obtención de un ACR20 en la semana 24 fueron significativas para CZP 200 mg y 400 mg + MTX, en comparación con placebo + MTX, con tasas de respuesta de 57,3%, 57,6% y 8,7%, respectivamente. Estas diferencias estaban presentes ya en la semana 1, aumentaron en las primeras 12 semanas y se mantuvieron hasta la semana 24.

Todos los parámetros de la ACR20 mejoraron en los pacientes tratados con CZP.

Los EA ocurrieron en el 52,8%, 56% y 50,8% de los pacientes tratados con placebo, CZP 200 mg y 400 mg, respectivamente, siendo la mayoría de intensidad leve o moderada y los más frecuentes similares a los que habían sido descritos en el estudio RAPID 1. La incidencia de EAS también fue mayor en el grupo de pacientes tratados con CZP, siendo causa de muerte en 5 de ellos, y en 1 del grupo placebo. La incidencia de malignidad fue baja (un paciente en cada grupo de tratamiento), y se notificaron dos casos de muerte. Ninguno de estos eventos fue considerado relacionado con el fármaco del estudio.

Con todo se concluye que el CZP + MTX fue más eficaz que el placebo + MTX, mejorando rápida y significativamente los signos y síntomas de la AR.

Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous diseasemodifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven R, Borenstein D, Box J, Coteur G et al. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):805-811⁴³.

Ensayo clínico internacional (fase III) de 24 semanas aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado con pacientes de entre 18 y 75 años con AR activa en los que el tratamiento con uno o más FAME había fracasado.

Se evaluó la eficacia y seguridad de la monoterapia con CZP 400 mg cada 4 semanas. Para ello los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir CZP o placebo hasta la semana 20. Solo el 68,5% y el 25,7% del grupo CZP y del placebo, respectivamente, completaron el estudio.

En la semana 24, el 45,5% de los pacientes tratados con CZP habían alcanzado ACR20 en comparación con el 9,3% de los pacientes del grupo placebo. Tanto la actividad de la enfermedad, como la función física, la calidad de vida, la fatiga y el dolor mejoraron en los pacientes del grupo tratado con CZP.

Con respecto a la seguridad, CZP fue generalmente bien tolerado y la mayoría de los EA que se produjeron en ambos grupos de tratamiento fueron leves o moderados (sobre todo cefalea e ITRS). Los AES también fueron mayores en el grupo CZP (7,2%) que en el grupo placebo (2,8%). Se notificaron dos tumores en pacientes con CZP, ambos benignos, y no se reportaron muertes ni casos de tuberculosis (TBC).

En definitiva, el tratamiento con CZP 400 mg en monoterapia cada 4 semanas redujo significativamente los signos y síntomas de la AR activa en comparación con placebo, y demostró también un perfil de seguridad aceptable.

Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX (NCT00544154). Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, VanLunen B et al. *Rheumatology*. 2012;51(7):1226-1234⁴⁴.

Ensayo clínico internacional (fase III) de 24 semanas aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado, realizado con pacientes de entre 18 y 75 años con AR activa refractaria a MTX durante mínimo 6 meses.

Un total de 247 pacientes participaron en el estudio, de los cuales se asignaron aleatoriamente 126 al grupo de CZP 400 mg + MTX cada 4 semanas, y 121 al grupo de placebo + MTX. De estos, 98 (77,8%) y 65 (53,7%), respectivamente,

completaron el estudio. La causa más frecuente de abandono fue la falta de eficacia del fármaco.

En la semana 24, la tasa de respuesta ACR20 fue el doble en el grupo tratado con CZP (45,9%) que en el grupo tratado con placebo (22,9%).

Los EA detectados se consideraron relacionados con el estudio fueron similares en ambos grupos (25% en el grupo CZP y 27,7% en el de placebo), siendo los más frecuentes cefalea, dolor de espalda, fatiga e ITRS, sin notificarse casos de ITU. Los EAS aparecieron en 28 pacientes, también en proporción similar en cada grupo, 12,9% en el grupo CZP (5,6% causa de abandono del estudio) y 10,1% en el grupo placebo. No hubo casos de TBC, ni muertes, ni tumores.

Por lo tanto, el tratamiento con CZP 400 mg cada 4 semanas + MTX demostró un balance de riesgo-beneficio favorable, consiguiendo un inicio de acción rápido en pacientes con AR activa que no habían obtenido una adecuada respuesta al tratamiento previo con MTX.

Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study.

Weinblatt M, Fleischmann R, Huizinga T, Emery P, Pope J, Massarotti E et al. *Rheumatology*. 2012;51(12):2204-2214⁴⁵.

Ensayo clínico internacional (fase IIIb) de 12 semanas, aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado, realizado con pacientes adultos con AR activa refractaria al menos a un FAME.

Un total de 1063 pacientes fueron aleatorizados en un ratio 4:1 y estratificados posteriormente por el uso de MTX de base, el uso previo de tratamiento anti-TNF α y la duración de la enfermedad (<2 y \geq 2 años) para recibir CZP 200 mg (tras dosis de inducción) o placebo, ambos cada 2 semanas, además de su tratamiento actual de la AR (si tenían). De esta manera los pacientes fueron divididos en 2 grupos:

- Grupo placebo (212 pacientes): 184 pacientes (86,8%) terminaron el estudio, 25,9% de los cuales consiguieron un ACR20 en la semana 12.

- Grupo CZP (851 pacientes): 771 pacientes (90,6%) terminaron el estudio, y un 51,1% de los mismos obtuvieron en la semana 12 un ACR20.

Las tasas de respuesta de ACR20 fueron significativamente mayores en el grupo CZP en comparación con el grupo tratado con placebo ya en la primera evaluación realizada en la semana 2 (31,8 vs 8,5%). Estas respuestas fueron similares entre los diferentes subgrupos.

La incidencia de EA fue del 67,5% y del 61,7% en el grupo CZP y grupo placebo, respectivamente, y la de EAS de 6,1% y del 5,7%, respectivamente. La mayoría de los EA en ambos grupos fueron de intensidad leve a moderada. Los EA más comunes notificados fueron náuseas, ITRS y cefaleas. Destacan dos casos de *Aspergillus* en el grupo tratado con CZP. Asimismo, se notificaron 4 casos de neoplasias malignas en el grupo CZP y 2 en el grupo placebo, y 2 muertes en el grupo CZP probablemente relacionadas con el fármaco.

Resumiendo, el tratamiento con CZP se asoció con respuestas clínicas rápidas y consistentes y con una mejoría de la función física en un grupo diverso de pacientes con AR, independientemente del tratamiento concomitante o previo.

Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: The HIKARI randomized, placebo-controlled trial. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K et al. Mod Rheumatol. 2014;24(4):552-560⁴⁶.

Ensayo clínico realizado en varios centros de Japón (fase III) de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado, realizado con pacientes de entre 20 y 74 años con AR activa refractaria al tratamiento con al menos un FAME.

230 pacientes fueron asignados aleatoriamente en un ratio 1:1 para recibir CZP 200 mg (tras dosis de inducción) o placebo, cada 2 semanas. De los 116 pacientes del grupo CZP, 24 (29,3%) abandonaron el estudio por la falta de eficacia; mientras que en el grupo placebo fueron 88 de los 114 pacientes (84,2%). Tanto en el grupo CZP como en el de placebo, un 53,4% y un 57% de los pacientes, respectivamente,

estaban siendo tratados concomitantemente con algún FAME que no fuera MTX, de manera que las tasas de consecución de un ACR20 en la semana 12 fueron:

- CZP + FAME-no MTX: 74,2%; respecto a un 20% del placebo.
- CZP en monoterapia: 59,3%; respecto a un 8,2% del placebo.

Un 71,6% de los pacientes CZP y un 58,8% de los pacientes con placebo, desarrollaron algún tipo de EA, la mayoría de intensidad leve o moderada, siendo el más frecuente la nasofaringitis. En 13 pacientes (11,2%) del grupo CZP y 3 (2,6%) del placebo se produjeron EAs, destacando 4 infecciones graves en el grupo CZP (neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, neumonía neumocócica, herpes zoster y artritis bacteriana) y 2 en el grupo placebo, pero en el mismo paciente (celulitis e infección por *H.influenzae*). El único caso de neoplasia maligna se dio en el grupo placebo. En el grupo CZP murió un paciente, no por causas relacionadas con el biológico.

En conclusión, el tratamiento con CZP con y sin FAME no-MTX en pacientes en los que el MTX no se puede administrar, dio lugar a reducciones rápidas y sostenidas de los signos y síntomas de la AR.

Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebocontrolled trial. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K et al. Mod Rheumatol. 2014;24(5):715-724⁴⁷.

Ensayo clínico realizado en varios centros de Japón (fase II/III) de 24, aleatorizado, doble ciego y controlado, realizado con pacientes de entre 20 y 74 años con AR activa refractarios a tratamiento con MTX.

Un total de 316 pacientes fueron asignados aleatoriamente a 4 grupos diferentes de tratamiento en un ratio de 1:1:1:1 a CZP 100 mg, 200 mg, o 400 mg + MTX, o placebo + MTX, cada 2 semanas. Los pacientes asignados al grupo CZP + MTX recibieron dosis de inducción de 200 mg (grupo de 100 mg) o 400 mg (grupos de 200 y 400 mg) en las semanas 0, 2 y 4.

En la semana 24, la consecución de un ACR20 fue del 61,1%, 73,2%, 71,8% y 24,7% para los grupos CZP 100mg, 200 mg, 400 mg + MTX y placebo + MTX, respectivamente. Es decir, todos los grupos de tratamiento activo mostraron respuestas más altas en comparación con el placebo + MTX, pero las respuestas en el grupo CZP 100 mg fueron menos pronunciadas en comparación con los grupos de dosis más altas.

En general, no hubo diferencias en el perfil de seguridad entre las diferentes dosis de CZP. Los EA fueron similares en los 4 grupos de estudio, siendo la mayoría de intensidad leve a moderada y predominando la nasofaringitis. Los EAs fueron infrecuentes manifestándose en 13 pacientes: 3 (4,2%), 4 (4,9%), 5 (5,9%) y 1 (1,3%) para CZP 100 mg, 200 mg y 400 mg + MTX y placebo + MTX, respectivamente. No hubo casos de TBC, ni enfermedad maligna, ni muertes reportadas.

En resumen, el tratamiento con CZP + MTX producen reducciones rápidas y sostenidas de los signos y síntomas de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a MTX y mantiene un perfil de seguridad aceptable.

Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial.

Smolen J, Emery P, Ferraccioli G, Samborski W, Berenbaum F, Davies O et al. Ann Rheum Dis. 2015;74(5):843-850⁴⁸.

Ensayo clínico internacional (fase IIIb) de 52 semanas (24 semanas de tratamiento y 28 de seguimiento), aleatorizado, doble ciego y controlado, realizado con pacientes adultos con AR leve o moderada refractaria a tratamiento con FAME.

En este estudio fueron incluidos 194 pacientes, más del 90% de los mismos con una AR moderada. Fueron asignados al azar en un ratio 1:1 a un grupo de tratamiento con CZP 200 mg (tras dosis de inducción) y a otro con placebo, cada 2 semanas, junto con su tratamiento FAME de base (si tenían). Un 81,6% y un 87,5% del grupo placebo y CZP, respectivamente, completaron las 24 semanas de tratamiento.

Las tasas de consecución de un ACR20 en la semana 24 fueron significativamente mayores en el grupo de CZP que en el grupo placebo, (36,5% respecto al 15,3%).

En el grupo CZP, los EA más frecuentes fueron las infecciones (36,5%), trastornos gastrointestinales (TGI) (19,8%) y trastornos musculoesqueléticos (15,6%), con tasas comparables con los pacientes tratados con placebo (37,8%, 13,3% y 19,4%, respectivamente). La incidencia de EAS fue del 5,2% para el CZP y 7,1% para el grupo placebo. Los dos casos de tumores registrados se dieron en el grupo placebo. No murió ningún paciente durante el estudio.

Con esto se concluye que la adición de CZP al tratamiento con FAME es una terapia eficaz en pacientes con AR moderada activa y permite a la mayoría de los pacientes alcanzar o bien la remisión de la enfermedad o en su defecto una intensidad baja.

4.1.1. TOCILIZUMAB

Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate (CHARISMA). Maini R, Taylor P, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G et al. *Arthritis Rheumatol.* 2006;54(9):2817-2829⁴⁹.

Ensayo clínico internacional de 20 semanas (fase III), aleatorizado, controlado y doble ciego, realizado con pacientes adultos con AR activa refractaria a tratamiento con MTX.

Un total de 359 pacientes fueron asignados aleatoriamente de la siguiente manera:

- 3 grupos recibieron TCZ a dosis de 2 mg/kg, 4 mg/kg y 8 mg/kg, respectivamente cada 4 semanas + placebo semanal
- 3 grupos recibieron TCZ a dosis de 2 mg/kg, 4 mg/kg y 8 mg/kg, respectivamente cada 4 semanas + MTX semanal
- 1 grupo (grupo control) recibió placebo cada 4 semanas + MTX semanal.

En la semana 16 se evaluó la tasa de respuesta de ACR20. Las diferencias del grupo de TCZ 2 mg/kg en monoterapia respecto al grupo control no fueron significativas.

El resto sí, siendo del 61% y 63% (TCZ 4 mg/kg y 8mg/kg), 64%, 63% y 74% (TCZ 2 mg/kg, 4 mg/kg y 8 mg/kg + MTX) y del 41% (grupo control).

Aproximadamente la mitad de los pacientes experimentaron EA, la mayoría de ellos de intensidad leve o moderada, y sólo una cuarta parte de ellos se consideraron relacionados con el tratamiento. Los más frecuentes fueron los TGI, seguidos de infecciones y trastornos musculoesqueléticos, sin un patrón claro de aparición según la dosis del fármaco administrada. No hubo casos de TBC ni de infecciones oportunistas. No se hacen referencias a tumores ni muertes.

Estos resultados indican que el bloqueo dirigido de la señalización de IL-6 es un medio altamente eficaz para disminuir la actividad de la enfermedad en la AR y que el TCZ (en monoterapia o en combinación con MTX) es bien tolerado.

Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T et al. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1162-1167⁵⁰.

Ensayo clínico realizado en varios centro de Japón (fase III) de 52 semanas, aleatorizado, controlado y ciego solamente para la lectura de las radiografías de los pacientes con AR activa y refractaria al tratamiento con al menos un FAME o inmunosupresor.

Un total de 306 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir TCZ 8 mg/kg en monoterapia cada 4 semanas, o su FAME de base.

En la semana 24, las proporciones de los pacientes que alcanzaron la respuesta ACR20 fueron del 78% en el grupo TCZ y 34% en el grupo FAME, si bien es cierto que los resultados de la semana 52 son un poco menores, y que la eficacia clínica se evaluó sin cegamiento.

Los porcentajes de pacientes con EA fueron 89% y 82% en los grupos TCZ y FAME, respectivamente, siendo la mayoría leves o moderados. La nasofaringitis fue el más frecuente, pero las incidencias fueron similares en ambos grupos. Se

reportaron EAS en un 18% de los pacientes del grupo TCZ y en un 13% del grupo FAME, registrándose 12 y 8 infecciones graves, respectivamente. Todos mejoraron con el tratamiento apropiado y no se vio prolongación significativa de la infección por el tratamiento con TCZ. Las 3 neoplasias malignas reportadas se dieron en el grupo TCZ, pudiendo solucionarse también con tratamiento adecuado (incluyendo la cirugía). No hubo muertes en el estudio.

En conclusión, este estudio demuestra claramente la superioridad de la monoterapia con TCZ 8 mg/kg en la prevención del daño articular respecto al tratamiento con FAME en pacientes con AR.

Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Smolen J, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E et al. *The Lancet*. 2008;371(9617):987-997⁵¹.

Ensayo clínico internacional (fase III) de 24 semanas, aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado, realizado con pacientes adultos con AR activa refractaria a tratamiento con MTX.

Es un estudio con tres brazos de tratamiento, en el que se asignaron aleatoriamente en un ratio 1:1:1 622 pacientes a recibir TCZ 4mg/kg, TCZ 8 mg/kg o placebo cada 4 semanas, en combinación con una dosis semanal de MTX. Más pacientes del grupo TCZ 4mg/kg que del TCZ 8 mg/kg se retiraron prematuramente del estudio, principalmente por EA, respuesta insuficiente y rechazo del tratamiento.

En la semana 24, se observaron respuestas significativamente mayores con respecto a la línea de base en todas las variables del conjunto ACR con ambas dosis de TCZ + MTX que con placebo + MTX: 102 pacientes (48%) para 4 mg/kg y 120 pacientes (59%) para 8 mg/kg respecto 54 pacientes (26%) para placebo.

Fueron más pacientes en tratamiento con TCZ los que informaron de EA, pero los relacionados con el fármaco se dieron en un 43% de pacientes con una dosis de 4 mg/kg y en un 47% para 8 mg/kg, respecto al 30% del grupo placebo + MTX. Predominaron los TGI leves, autolimitados y de corta duración. La incidencia de

EAs fue casi la misma en los tres grupos y sólo 15 de los 41 fueron considerados como posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio. De estos 15, 8 fueron infecciones, destacando una neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. No hubo muertes, y las dos neoplasias reportadas se dieron en el grupo placebo.

En resumen, TCZ en combinación con MTX podría ser un enfoque terapéutico eficaz en pacientes con AR activa moderada y grave, con una tasa de mejoría de la enfermedad superior a la del MTX en monoterapia.

IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial (RADIATE). Emery P, Keystone E, Tony H, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A et al. Ann Rheum Dis. 2008;67(11):1516-1523⁵².

Ensayo clínico internacional (fase III) de 24 semanas, aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado con placebo, realizado con pacientes adultos con AR activa y refractaria al menos a un anti-TNF α (59% habían fallado uno, 38% a dos y 14% al menos a tres).

Se asignaron aleatoriamente 499 pacientes en un ratio 1:1:1 a recibir TCZ 4mg/kg, TCZ 8 mg/kg o placebo cada 4 semanas, en combinación con una dosis semanal de MTX. Las razones más comunes del abandono del estudio fueron: EA (11 pacientes para TCZ 8 mg/kg, 10 para TCZ 4 mg/kg y 10 para el grupo control) y una respuesta terapéutica insuficiente (en 4, 6 y 19 pacientes, respectivamente).

En la semana 24, tanto los grupos de 8 mg/kg (50%) como los de 4 mg/kg (30,4%) mostraron respuestas ACR20 superiores en comparación con el grupo control (10,1%). La respuesta se observó desde la semana 2 y se dio en todos los grupos, independientemente del tipo o número de anti-TNF α a los que hubieran fracasado anteriormente, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes que habían tomado anteriormente uno, dos y hasta tres anti-TNF α consiguieron un ACR20.

Se dieron más EA en el grupo de TCZ 8 mg/kg (aunque la incidencia fue similar en todos los grupos), la mayoría de intensidad leve a moderada (infecciones, TGI y

cefaleas). La incidencia de EAs relacionados fue también mayor en el grupo TCZ 8 mg/kg que en el control, 5 de las cuales condujeron a la interrupción del tratamiento del estudio. No se registraron neoplasias ni muertes.

TCZ + MTX es, por tanto, seguro y eficaz para lograr mejoras rápidas y sostenidas en los signos y síntomas de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a los anti-TNF α .

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 (TOWARD). Genovese M, McKay J, Nasonov E, Mysler E, da Silva N, Alecock E et al. *Arthritis Rheumatol.* 2008;58(10):2968-2980⁵³.

Ensayo clínico internacional (fase III) de 24 semanas, aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado con placebo, realizado con pacientes adultos con AR activa refractaria a tratamiento con algún FAME.

Un total de 1.220 pacientes fueron aleatorizados en un ratio 2:1 para recibir TCZ 8 mg/kg o placebo, cada 4 semanas, en combinación con una terapia de FAME (un 76% con un solo FAME y el 23% restante con dos, siendo el más utilizado el MTX). El 91% de los pacientes asignados a TCZ completó el estudio, en comparación con el 78% de los pacientes del grupo control.

En la semana 24, la proporción de respondedores de ACR20 fue significativamente mayor en el grupo TCZ que en el grupo control (61% respecto a 25%). Además, hubo una disminución significativa desde el inicio del número de articulaciones hinchadas en pacientes que recibieron TCZ en comparación con los controles.

Un 73% de los pacientes del grupo TCZ tuvieron EA, en comparación con el 61% de los pacientes del grupo de control. Más del 90% de estos EA fueron de intensidad leve o moderada. Los EAS también predominaron en el grupo TCZ (54% respecto a 18%), pero aquellos que condujeron al abandono del ensayo fueron poco frecuentes (3 infecciones en el grupo TCZ y 2 en el grupo control).

No hubo casos de TBC y sólo una infección se consideró "oportunista" en el grupo de TCZ: *M. avium intracellulare* diagnosticada a partir de un cambio en la radiografía de tórax, en un paciente sin síntomas clínicos y con antecedentes de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Se dieron dos muertes en cada grupo de tratamiento: accidente cerebrovascular hemorrágico y complicaciones tras bypass de arteria coronaria triple en el grupo de TCZ; y neumonía y obstrucción intestinal en el grupo control. No se reportaron neoplasias.

En conclusión, TCZ fue eficaz y bien tolerado en combinación con los FAME convencionales, y el perfil de seguridad no se vio afectado por el tipo o número de FAME utilizados.

Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):12-19⁵⁴.

Ensayo clínico realizado en varios centros de Japón (fase III) de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado, realizado con pacientes de entre 20 y 75 años con AR activa y refractaria a tratamiento con MTX.

127 pacientes fueron incluidos en el estudio y asignados aleatoriamente para recibir TCZ 8 mg/kg cada 4 semanas o placebo + MTX 8 mg semanalmente. 38 pacientes abandonaron el estudio, 31 del grupo control y 7 del TCZ, principalmente por falta de respuesta al tratamiento.

Las tasas de respuesta en la semana 24 fueron del 80,3% y del 25% en el grupo TCZ y en el control, respectivamente.

Se notificaron un total de 104 EA: 71,6% de los pacientes del grupo control, y 91,8% del grupo TCZ. La mayoría fueron de intensidad leve o moderada, predominando la nasofaringitis en ambos grupos (10,9% y 18% en el grupo TCZ y en el control, respectivamente) y los TGI en el grupo del TCZ. Por otra parte, se reportaron EAs en un 6,6% de los pacientes del grupo control y un 4,7% de los del grupo TCZ,

mejorando todos con tratamiento adecuado. No hubo casos de TBC. No se hacen referencias a tumores ni muertes.

Este estudio demuestra que el TCZ en monoterapia en pacientes con AR activa que tuvieron una respuesta inadecuada al tratamiento con MTX a dosis bajas tiene una excelente eficacia con una relación beneficio-riesgo positiva.

Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study.

Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein M, Calvo A, Gomez-Reino J et al. Ann Rheum Dis. 2010;69(01):88-96⁵⁵.

Estudio internacional (fase III) de 24 semanas, doble ciego, con doble simulación y controlado, en el que se aleatorizaron 673 pacientes a recibir TCZ 8 mg/kg cada 4 semanas o MTX semanal. La mayor parte de los pacientes que no habían tomado anteriormente MTX (66% de cada grupo).

Se confirmó la superioridad del TCZ respecto al MTX en la consecución de un ACR20 en la semana 24 con una diferencia significativa del 69,9% respecto 52,5%. Esta diferencia fue estadísticamente significativa desde la semana 2 (10,2% respecto 24,1%) y se fue incrementando con el tiempo.

La incidencia global de EA fue similar en ambos grupos (79,9% en el de TCZ y 77,5% en el de MTX, $p=0,484$). La mayoría de los EA fueron leves o moderados, con menos de un 7% EAS. Los más frecuentes fueron las infecciones (sobre todo nasofaringitis), seguido de TGI, que ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos. No se informaron infecciones oportunistas en este estudio, pero sí infecciones graves en 4 pacientes con TCZ y 2 con MTX. 5 pacientes (1.8%) en el grupo de MTX y 1 (0.3%) en el grupo de TCZ fueron retirados del estudio debido a EA gastrointestinales. Se registraron 2 neoplasias por grupo. 4 pacientes fallecieron durante el estudio: uno en el grupo de TMX y 3 en el de TCZ. No se consideraron relacionadas con el tratamiento del ensayo, excepto una hemorragia gastrointestinal del grupo TCZ, que fue considerada por el investigador como remotamente relacionada con el fármaco debido a la corta exposición y a la historia clínica del paciente (úlceras pépticas), aunque no se pudo excluir una relación con el mismo.

En conclusión, la monoterapia con TCZ es superior a la monoterapia con MTX, independientemente de la exposición previa a MTX.

Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year (LITHE). Kremer J, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland A, Vernon E et al. *Arthritis Rheumatol.* 2011;63(3):609-621⁵⁶.

Ensayo clínico internacional (fase III), aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado, realizado con pacientes adultos con AR activa refractaria a tratamiento con FAME. El estudio consta de una fase de tratamiento de un año, seguida de otro año de terapia abierta y una fase opcional de ampliación de 3 años.

1.196 pacientes fueron aleatorizados a recibir en un ratio 1:1:1 a recibir TCZ 4 mg/kg, TCZ 8 mg/kg o placebo, cada 4 semanas, en combinación con dosis estables de MTX. Los pacientes que recibieron TCZ 8 mg/kg (8%) o TCZ 4 mg/kg (7%) tuvieron una mayor frecuencia de interrupciones por razones de seguridad que aquellos que recibieron placebo (3%). Por el contrario, más pacientes del grupo control interrumpieron el ensayo debido a una respuesta terapéutica insuficiente (n=12) que los del TCZ 8 mg/kg (n=2) y TCZ 4 mg/kg (n=1).

En la semana 24, las tasas de respuesta ACR20 fueron mayores en los pacientes tratados con TCZ + MTX que en los controles: aproximadamente un 51% con TCZ 4 mg/kg, 65% con TCZ 8 mg/kg y 26% con placebo. Además, el cambio medio respecto al valor basal en todas las medidas de actividad de la ACR fue mayor con la dosis de TCZ 8 mg/kg.

La mayoría de los EA fueron leves o moderados y no hubo diferencias evidentes entre los grupos de TCZ y el control. Las infecciones fueron los EA y los EAS más comunes, destacando los TGI. Se notificaron 16 neoplasias (9 de ellas en el grupo TCZ) y 6 muertes (4 en el grupo TCZ), pero solo 2 de estas últimas fueron

consideradas como posiblemente relacionadas con el fármaco (una por tromboembolismo pulmonar y otra por infección GI).

Los resultados de este estudio demuestran, por lo tanto, que TCZ + MTX resulta en una mayor inhibición del daño articular y en una reducción de la enfermedad que MTX solo.

Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. Yazici Y, Curtis J, Ince A, Baraf H, Malamet R, Teng L, Kavanaugh A. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):198-205⁵⁷.

Ensayo clínico realizado en diferentes centros de Estados Unidos (fase IIIb), de 24 semanas de duración, aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado, realizado con pacientes adultos con AR activa refractaria a tratamiento con FAME.

614 pacientes fueron asignados aleatoriamente en un ratio 2:1 a recibir TCZ 8 mg/kg o placebo, cada 4 semanas, en combinación con dosis estables de FAME. Los porcentajes de respondedores de ACR20 fueron significativamente más altos con TCZ a partir de la semana 4 y continuaron hasta la semana 24 (19,4% más en el grupo de TCZ, respecto al control), sin cambios significativos respecto al valor basal en el número de FAME, dosis de MTX o dosis concomitante de esteroides orales.

En un 70,9% de los pacientes con TCZ y en un 59,5% de los pacientes del grupo control se reportó algún tipo de EA, y en 27 pacientes (6,6%) del grupo TCZ y 8 (3,9%) del grupo control fueron causa de abandono del estudio. Los EA más comunes que condujeron al retiro del TCZ fueron infecciones y alteración de las pruebas de función hepática. Por otro lado, las ITRS (7,6% TCZ y 4,9% placebo), TGI (6,1% TCZ 4,9% de placebo), ITU (5,9% TCZ y 5,4% placebo) y el empeoramiento de la AR (2,2% TCZ 8,3% placebo) fueron los EA más frecuentes. Se informaron 3 muertes durante el estudio, todas ellas en el grupo TCZ, dos de ellas posiblemente relacionadas con el tratamiento del estudio.

No se informaron infecciones oportunistas. Se notificaron 7 neoplasias (4 con TCZ y 3 en el grupo control). Hubo 3 muertes durante el estudio, todas en el grupo TCZ,

siendo dos de ellas (sepsis y accidente cerebrovascular hemorrágico) consideradas como posiblemente relacionadas con el tratamiento del estudio.

En conclusión, el TCZ tiene una eficacia temprana y sostenida en pacientes con AR que no han respondido adecuadamente a la terapia previa con FAME.

Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak P, Conaghan P, Mola E et al. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):43-50⁵⁸. y **Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study.** Dougados M, Kissel K, Conaghan P, Mola E, Schett G, Gerli R et al. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):803-809⁵⁹.

ACT-RAY es un ensayo clínico en fase IIIb, aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado de 3 años de duración. Las primeras 24 semanas evaluaron la eficacia y seguridad de la coadministración de TCZ 8 mg/kg y MTX ya pautado (estrategia complementaria) respecto al cambio a la monoterapia con TCZ 8 mg/kg (estrategia de cambio) en pacientes con AR moderada a grave que experimentan una respuesta inadecuada al MTX. El análisis de eficacia primaria del estudio en la semana 24 no logró demostrar la superioridad de la estrategia complementaria sobre la estrategia de cambio, lo que sugiere que el cambio a la monoterapia con TCZ podría ser una valiosa estrategia de tratamiento para pacientes que tengan contraindicado MTX o que no lo toleren.

Durante las semanas 24-52, los pacientes continuaron con el tratamiento con TCZ o con MTX + placebo, y se fueron añadiendo FAME convencionales adicionales en una proporción comparable de pacientes en ambos brazos de tratamiento con el objetivo final de inducir la remisión clínica durante el curso del estudio. De esta manera, en la semana 52, un total de 38 pacientes (14%) del grupo complementario y 49 (18%) del grupo de cambio habían añadido un FAME. En total, se reclutaron 556 pacientes, la mitad para el grupo de estrategia complementaria y la otra mitad para la estrategia de cambio. Las mejoras en los signos y síntomas de la AR alcanzados en la

semana 24 fueron del 71,5% para la estrategia complementaria y del 70,3% para la estrategia de cambio, pero no estadísticamente significativas ($p=0,87$).

En general, la aparición de EA fue similar en ambos grupos, apareciendo en un 83% de los pacientes de cada grupo. En un 7,5% y un 6,5% de pacientes del grupo complementario y de cambio, respectivamente, fueron causa de abandono. La tasa de EAs también fue parecida en ambos grupos, 7.9% y 9.8% de pacientes del grupo complementario y de cambio, respectivamente. Hubo 4 muertes, 2 en cada brazo de tratamiento. No se menciona ninguna neoplasia.

Como adelantaban los resultados del estudio en la semana 24, a pesar de una tendencia que favorece la estrategia complementaria, estos datos sugieren que tanto añadir TCZ al tratamiento con MTX, como cambiar a monoterapia con TCZ conduce a una tasa de respuestas clínicas significativas similares, sin observarse superioridad clínicamente relevante de la estrategia complementaria sobre la estrategia de cambio. Esto sugiere que la monoterapia con TCZ podría ser una valiosa estrategia de tratamiento en pacientes con AR.

5. DISCUSIÓN

Son varios los ensayos clínicos que han estudiado la eficacia y seguridad del tratamiento con CZP y TCZ en la AR activa en pacientes que fracasaron previamente a otras terapias, sin embargo, hasta la fecha, apenas se han realizado estudios comparativos directos entre diferentes fármacos biológicos. Aunque se han elaborado guías y protocolos que pretenden estandarizar de alguna forma el tratamiento de los pacientes con AR, ninguna es definitiva y sigue habiendo una falta de consenso a la hora de establecer combinaciones farmacológicas en la AR refractaria, ya que no existen estudios que aporten datos sólidos sobre la superioridad de una u otra terapia. Por tanto, la realización de estudios comparativos de los distintos fármacos disponibles actualmente y los nuevos que se vayan incorporando debe ser el reto en el futuro próximo del tratamiento de la AR.

Puesto que a día de hoy no existe un estudio comparativo de los dos fármacos presentados, esta revisión sistemática se centra en comparar ambos en términos de eficacia y seguridad en el tratamiento de la AR activa.

Aunque los nuevos criterios diagnósticos de 2010 son la base actual para definir la AR, los pacientes seleccionados para los ensayos clínicos incluidos en este trabajo se definieron como afectos de AR según los de 1987. A excepción de NCT00544154 y SATORI, los ensayos incluidos permitieron el uso concomitante de corticoides orales, así como AINEs y otros analgésicos, siempre y cuando la dosis hubiera sido estable durante varias semanas.

La medida de eficacia primaria en la mayoría de los ensayos fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en la semana 24, excepto REALISTIC y CHARISMA, que la evaluaron en la semana 12 y 16, respectivamente. Los criterios de remisión ACR permiten definir la eficacia global terapéutica de un fármaco y dar información sobre la mejoría clínica con la aplicación del mismo, pero no tienen en cuenta la situación actual de la enfermedad; por lo que en 2010 se definieron unos nuevos criterios que tienen en cuenta tanto el grado de mejoría como la situación actual del paciente. Sin embargo no fueron los utilizados en esta revisión porque 11 de los 19 ensayos incluidos son anteriores a ese año y además, como ocurre con todos los nuevos criterios, es necesario un tiempo de aceptación y adaptación para su uso sistemático. Aunque la remisión es el principal objetivo terapéutico de la AR, actualmente sigue siendo un reto difícil, y alcanzar una intensidad leve de la enfermedad es una alternativa aceptable, en particular en pacientes con enfermedad de larga evolución, para quienes la remisión puede no ser realista.

Por otra parte, la elección del criterio de respuesta ACR20 y no del ACR50 o ACR70 se basó en dos motivos, principalmente: 1) el ACR20 era considerado entonces el estándar en los ensayos clínicos de eficacia, y debido a la dificultad de encontrar diferencias estadísticamente significativas con los criterios ACR50 y ACR70, ya que precisan mayor poder estadístico y 2) es más difícil conseguirlos teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes estudiados tienen una enfermedad de larga evolución y una historia de fracaso terapéutico.

La seguridad se definió como la aparición o no de EA, los cuales se clasificaron teniendo como referencia el código MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), definiéndose EA como aquellos efectos indeseados que ocurrían después de la primera administración del fármaco del estudio y hasta 12 semanas después de la dosis final, y EAS como aquellos que produjeron la muerte, amenazaron la vida del paciente, requirieron hospitalización prolongada, resultaron en incapacidad o discapacidad significativa o provocaron anomalías congénitas.

La mayor parte de estos ensayos no consideraban aceptable desde el punto de vista ético un estudio a largo plazo controlado con placebo, por lo que los FAME tradicionales fueron utilizados en el grupo control.

5.1. CERTOLIZUMAB

5.1.1. Monoterapia con CZP: FAST4WARD y REALISTIC

FAST4WARD mostró una reducción rápida de la actividad de la enfermedad (según ACR20) en el grupo tratado con CZP 400 mg desde la semana 1 y hasta la 24. Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos en el estudio REALISTIC, en el que, a pesar de utilizar una dosis de 200 mg de CZP, la proporción de pacientes que consiguieron ACR20 en la semana 12 fue el doble que en el grupo placebo, siendo la tasa de respuesta similar en los diferentes subgrupos del estudio.

5.1.2. CZP en combinación con MTX: RAPID 1/2, NCT00544154 y J-RAPID

En la semana 24, los ensayos RAPID 1, RAPID 2 y NCT00544154 obtuvieron resultados similares, con unas tasas de respuesta ACR20 significativamente más altas en pacientes tratados con CZP + MTX. También en el J-RAPID las diferencias a favor del tratamiento con CZP fueron significativas, independientemente de la dosis de mantenimiento del biológico (100 mg, 200 mg o 400 mg). La dosis de 100 mg, que se incluyó debido a la suposición de que el peso corporal promedio de los pacientes japoneses es menor, sólo produjo mejoría significativa en las funciones

físicas del cuestionario SF-36⁶⁰, (Anexo 10), descartando por lo tanto esta posología en cualquier grupo de pacientes.

Por otro lado, en RAPID-2 y en J-RAPID, 200 mg de CZP no produjeron beneficio adicional respecto a 400 mg, lo que apoyaría la teoría de que 200 mg es la dosis óptima del CZP. En RAPID-1, por el contrario, la terapia con 400 mg supuso un 10% más de mejoría respecto a la de 200 mg.

5.1.3. CZP en combinación con FAME: HIKARI y CERTAIN

El estudio HIKARI realizado al mismo tiempo y por el mismo grupo que el J-RAPID, reclutó a pacientes con respuesta inadecuada o contraindicación para ser tratados con MTX, por lo que la terapia combinada incluía otros FAME no-MTX. El CPZ en monoterapia demostró ser significativamente más eficaz que la monoterapia con FAME, pero menos eficaz que la combinación de CPZ + FAME, lo que contrasta con los resultados del estudio REALISTIC en los que no se observaron diferencias entre la monoterapia biológica *versus* la combinación de la misma con MTX.

Con el fin de investigar el efecto aditivo de las dosis de inducción en las tasas de respuesta ACR20, en este estudio se realizó la simulación de dos regímenes de dosificación: uno con la dosis de inducción y otro sin ella. Los resultados confirmaron que el uso de las dosis de inducción mejoraba la eficacia de CZP durante la etapa inicial del tratamiento.

El estudio CERTAIN también mostró la superioridad de añadir CZP al tratamiento con cualquier FAME de base respecto a estos en monoterapia, sin embargo, la proporción de pacientes que lograron el ACR20 en este estudio es menor respecto a estudios anteriores. El bajo número de edemas basales y articulaciones hinchadas que presentaban los pacientes al inicio del ensayo puede haber contribuido a disminuir las tasas de respuestas de ACR respecto a los otros estudios, ya que un 79% de los pacientes tenían una media de ≤ 3 puntos de edemas basales y articulaciones hinchadas. Sin embargo, los autores señalan que los pacientes incluidos en su estudio (AR leve o moderada) representan los subgrupos de AR más grandes en la atención

clínica de rutina, los cuales presentan una actividad de la enfermedad menor que la de los criterios de inclusión para la mayoría de los ensayos clínicos.

5.1.4. Seguridad

Los EA más frecuentemente registrados fueron sin duda las infecciones (sobre todo ITRS), aunque en casi todos los ensayos se informaron de TGI. En RAPID 1 y 2, las ITU fueron una de las infecciones más veces informadas; sin embargo, en el NCT00544154 no se notificó ninguna.

No se informó TBC en ninguno de los estudios; y solo aparecieron tres infecciones oportunistas, dos por *Aspergillus* en REALISTIC y una por *Pneumocystis jiroveci* en HIKARI.

En total, hubo más casos de neoplasias en los grupos con CZP que en los controles (18 respecto 7) y también más defunciones (11 respecto 1); sin embargo, ninguno de los tumores fue considerado relacionado con el biológico y solo 2 de las muertes lo fueron, ambas en REALISTIC y destacando que fueron un caso de diverticulitis sigmoide en un hombre de 73 años con pancreatitis (56 días después de la primera dosis de CZP), y uno de neumonía necrotizante (20 días después) en un hombre diabético de 63 años, en tratamiento ambos con corticoides de base.

5.2. TOCILIZUMAB

5.2.1. Monoterapia con TCZ: CHARISMA, SAMURAI, SATORI, AMBITION y ACT-RAY

El estudio CHARISMA fue el primero en demostrar la eficacia del TCZ en monoterapia. Sin embargo, fueron más los pacientes del brazo de tratamiento de TCZ + MTX los que consiguieron un ACR20 que los tratados con TCZ en monoterapia. Aunque la evaluación de la eficacia en el tiempo mostró una mejora continua en todos los grupos de TCZ hasta el final del ensayo (las diferencias para el TCZ 2

mg/kg no fueron significativas), al ser un estudio de solo 16 semanas, la máxima eficacia podría no haberse logrado en este periodo de tiempo.

Si bien es cierto que el principal objetivo del estudio SAMURAI fue comparar la inhibición de la progresión del daño estructural articular en la radiografía con TCZ en monoterapia respecto a la monoterapia con FAME, los resultados avalan la superioridad de la monoterapia con TCZ, concordando con los de CHARISMA, SATORI y AMBITION que también demostraron esa superioridad, pero respecto a la monoterapia con MTX solamente. AMBITION, además, es el único que lo demuestra en pacientes que no han experimentado ningún fracaso terapéutico previo con MTX ni con agentes biológicos.

5.2.2. TCZ en combinación con MTX: CHARISMA, OPTION, LITHE y ACT-RAY

Al igual que en CHARISMA, en OPTION también se demostró que el tratamiento combinado de TCZ + MTX es eficaz para los pacientes con AR activa moderada a severa activa. LITHE, con el mismo objetivo principal que SAMURAI, también demuestra la eficacia de la terapia TCZ + MTX y además añade que las tasas de respuesta son mayores con una dosis de 8 mg/kg del biológico y que la remisión se mantiene a las 52 semanas.

Al contrario que CHARISMA, ACT-RAY no encontró diferencia clínicamente relevante en la combinación de TCZ + MTX respecto a la monoterapia con TCZ en la supresión de la actividad de la enfermedad.

5.2.3. TCZ en combinación con FAME: RADIATE, TOWARD y ROSE

La eficacia y seguridad de la terapia combinada de TCZ + FAME en pacientes con AR refractaria a FAME se demostró en ROSE y TOWARD. En este último, el TCZ, en combinación con cualquiera de los FAME del estudio, dio lugar a una mayor proporción de respondedores ACR20 que el placebo + FAME, siendo esta diferencia consistente entre los diferentes FAME, excepto en los pacientes que habían recibido

≥ 2 FAME, donde no se vio una diferencia significativa. A los mismos resultados se llegó en ROSE, que fue el primer ensayo de EE.UU con datos de eficacia y seguridad de la adición de TCZ a cualquier FAME en el tratamiento de la AR.

Por otra parte, el estudio RADIATE es el único estudio que evalúa la respuesta a TCZ en pacientes que han fracasado previamente a anti-TNF α y como era de esperar, la respuesta clínica con 8 mg/kg fue superior a 4 mg/kg. Sin embargo, no se vio una relación definida entre las tasas de respuesta de ACR20 y el número o tipo de anti-TNF α previos.

5.2.4. Seguridad

En el estudio TOWARD, en el grupo que recibió TCZ, no se vio asociación aparente entre las tasas de infecciones y los FAME de fondo y en ACT-RAY no se observaron diferencias evidentes en el perfil de seguridad entre la monoterapia con TZC o su combinación con MTX. Todos los estudios concuerdan en que los EA más frecuentes en los pacientes que tomaron TCZ son las infecciones (nasofaringitis la más registrada) y los TGI, aunque erupciones cutáneas y cefaleas también se registraron en todos los ensayos. Los trastornos musculoesqueléticos en OPTION y RADIATE fueron mayores en el grupo control. La mayoría son compatibles con la artritis, lo que puede deberse a un empeoramiento de la enfermedad en el contexto de un fracaso terapéutico.

Por lo general, hubo un porcentaje mayor (aunque bajo) de pacientes que recibieron TCZ que tuvieron que retirarse del tratamiento debido a EA comparado con los que recibieron la terapia del control. El aumento de las transaminasas hepáticas y las infecciones graves fueron las reacciones adversas más comunes que provocaron esta retirada.

No se notificó ningún caso de TBC y solo uno de infección oportunista por *Pneumocystis jiroveci* en OPTION, aunque en un paciente con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En total, se dieron 32 casos de neoplasias (18 en pacientes en tratamiento con TCZ), pero 16 ocurrieron en un solo estudio, el LITHE. En lo referente a las defunciones, se registraron 21 (14 de ellas en el grupo TCZ) y solo 5 se consideraron como probablemente relacionadas con el fármaco biológico. Sin embargo, se dieron en pacientes ancianos con otras comorbilidades y enfermedad de base.

COMPARACIÓN DE CZP vs TCZ EN TÉRMINOS DE EFICACIA (ACR20) Y SEGURIDAD

A la largo de la última década, el conocimiento de la patogénesis molecular de la AR, junto con los avances en la biotecnología moderna, han llevado al desarrollo de terapias biológicas que ofrecen una eficacia superior sobre los FAME convencionales. Sin embargo, aún son pocos los pacientes que logran una remisión clínica sostenida, y el riesgo de desarrollar infecciones graves durante el tratamiento no es despreciable. Por lo tanto, se requiere la exploración de nuevas citocinas implicadas en la enfermedad y el desarrollo de biológicos más eficaces.

La comparación entre monoterapias biológicas con diferentes mecanismos de acción es importante porque en la vida real, aproximadamente un tercio de los pacientes con AR y biológicos están en monoterapia⁶¹. A pesar de su gran importancia y, como se ha comentado anteriormente, no son muchos los estudios comparativos directos que valoren la eficacia de los diferentes tratamientos biológicos y la elección de uno u otro con diferente modo de acción después de una respuesta inadecuada a uno de ellos es empírica, y depende fundamentalmente de la preferencia del médico y de las comorbilidades del paciente.

En este trabajo, tras analizar los resultados de estudios de eficacia independientes para TCZ y CZP, se observó que el TCZ a una dosis de 8 mg/kg (posología recomendada) en monoterapia consigue un mayor porcentaje de respuestas ACR20 en comparación con CZP a una dosis de 200 mg (posología recomendada) en monoterapia: 67,7% (47,5% - 80,3%) de respuestas con TCZ *versus* 59,3% con CZP, aunque solo un ensayo utilizó esta última modalidad de tratamiento. Sin embargo, en combinación con MTX u otros FAME, el porcentaje de respuesta observado fue

similar para ambos fármacos (55,11% (45% - 74%) con TCZ 8 mg/kg *versus* 53,9% (31,8% - 74,2%) con CZP 200 mg).

Los pacientes con AR tienen una elevada susceptibilidad a infecciones graves debido a características propias de la enfermedad, comorbilidad y tratamiento inmunosupresor. En los últimos años, con el uso de las terapias biológicas, se han podido identificar una serie de riesgos más o menos asociados a las mismas, entre las que destacan infecciones graves y neoplasias. Sobre muchos de estos riesgos solo existe base de sospecha y no confirmación. En el presente trabajo, aunque se evidenció un mayor número de EA en los grupos de tratamiento biológico, la diferencia respecto a los grupos control (ya sea con placebo o con un FAME de base) fue normalmente pequeña, y el perfil de seguridad de ambos fármacos fue similar administrado como monoterapia o en combinación con otros FAME. Además, a pesar del elevado número de EA que apareció en los diferentes ensayos, solo un pequeño porcentaje fue relacionado con el tratamiento; tal es así que, por ejemplo, en el estudio NCT00544154, del 78,2% de los pacientes del grupo del CZP que sufrieron algún EA, solo un 25% se pudo considerar como posiblemente relacionado con el mismo. Es importante tener en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos en estos ensayos también estaban tomando corticoides de base, los cuales aumentan *per se* el riesgo de infección, incluso a dosis bajas⁶² y que, además, la mayor parte de los EA aparecieron en pacientes con comorbilidades. Cabe mencionar que, debido a la mayor tasa no respondedores de ACR20 (que lleva a un escape temprano) en los grupos controles, la exposición media al tratamiento, por lo general, fue más larga en los grupos con fármacos biológicos, lo que puede explicar ese mayor número de EA en el tratamiento activo. Por lo tanto, sería necesario realizar análisis ajustados a la exposición para evaluar adecuadamente la seguridad y seguir recabando datos a largo plazo, utilizando con cuidado de momento, la combinación de biológicos con corticoides, sobre todo en pacientes con factores de riesgo como edad avanzada o trastornos comórbidos.

En general, en todos los estudios analizados, tanto las neoplasias como las muertes fueron raras, y se produjeron en proporciones similares en los grupos tratados con fármacos biológicos y en los controles. A pesar del escaso tiempo de seguimiento de

los pacientes involucrados y con la información disponible actualmente, son varios los autores que coinciden en que no hay datos que muestren un mayor riesgo de malignidad con estos dos biológicos en comparación con la población general. Sin embargo, los pacientes de los ensayos clínicos probablemente tienen menos comorbilidades que los de la práctica clínica diaria (normalmente hay criterios de inclusión y exclusión estrictos), por lo que existe la necesidad de un seguimiento estrecho de los pacientes con AR y tratamiento con biológicos, para obtener un perfil de seguridad de los mismos.

En resumen, los datos disponibles sobre la eficacia clínica y la seguridad han reforzado la posición tanto del CZP como del TCZ para su uso (ya sea en monoterapia o en combinación con FAME) en el tratamiento de la AR moderada a severamente activa. Aunque hay algunos estudios como RAPID, CERTAIN o LITHE, de más de un año de duración y en otros ensayos se han añadido fases de extensión cuyos datos deberán ser publicados en un tiempo, ambos son fármacos de reciente comercialización que aún no tiene el historial de seguridad a largo plazo de otros biológicos, pero la información publicada hasta la fecha hacen de ambos una buena opción terapéutica dentro del tratamiento de esta enfermedad.

La principal limitación de este trabajo fue la ausencia de ensayos clínicos que comparasen ambos biológicos, por lo que se realizó la revisión comparativa a partir de los ensayos clínicos de los dos fármacos individuales. Otra de las limitaciones es la variación del tamaño de las muestras de un ensayo a otro y la heterogeneidad de las características demográficas de los sujetos, aunque la similitud en el diseño de los estudios y la utilización de los mismos criterios de evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento permitió la puesta en común de datos y una comparación de ambos fármacos. En lo referente a la seguridad, la corta duración de los ensayos y la falta de resultados a largo plazo impiden la realización de una valoración certera, por lo que las evaluaciones en las fases abiertas son necesarias para caracterizar mejor el perfil de seguridad de estos biológicos.

En conclusión, la AR es clínicamente muy heterogénea con importantes diferencias no solo entre pacientes, sino también en el mismo paciente en distintas fases de la evolución. Este fenómeno pone de manifiesto la dificultad de describir el curso y

predecir la evolución de la enfermedad, y hace imposible detallar un mismo tratamiento para todos los pacientes, ya que este va a depender del curso clínico y de situaciones concretas que se van a presentar a lo largo del mismo. Sumado a esto, el número de opciones alternativas de fármacos biológicos, su alto coste, y la escasa información sobre seguridad a largo plazo disponible actualmente, los prescriptores se enfrentan con una elección desafiante en cuanto al tratamiento óptimo de la AR, por lo que todavía es necesaria la realización de más estudios que demuestren la superioridad de alguno de estos medicamentos frente a otro en términos de eficacia y seguridad. Hasta entonces, debería hacerse una adecuada selección del medicamento que permita ahorrar recursos, tanto en gasto farmacéutico como de personal sanitario.

6. CONCLUSIONES

1. Los estudios han demostrado que tanto el CZP como el TCZ son más eficaces que el placebo y que los FAME en el tratamiento de la AR activa de intensidad moderada a grave. Ambos pueden utilizarse en monoterapia y en combinación con otros FAME.
2. El TCZ es eficaz en monoterapia en pacientes sin fallos a tratamientos previos.
3. TCZ y CZP tienen un perfil de seguridad aceptable, siendo los EA más frecuentes en ambas las infecciones del tracto respiratorio y los trastornos gastrointestinales, con una frecuencia de aparición similar.
4. TCZ y CZP forman parte del arsenal terapéutico actual de la AR, y para su elección han de valorarse factores individuales para cada paciente teniendo en cuenta: aceptación, tolerabilidad, comorbilidades, coste económico y balance costo beneficio respecto a su perfil de EA.
5. No se encontraron hallazgos suficientes que relacionen una mayor incidencia de neoplasias relacionadas con el tratamiento con TCZ o CZP.
6. El TCZ mostró una eficacia superior al CZP en la consecución de una respuesta ACR20 en monoterapia, pero combinados con los FAME de base, ambos alcanzaron una eficacia similar.

7. La administración por vía subcutánea del CZP, podría suponer una alternativa eficaz y con menos inconvenientes de adherencia frente al TCZ y otros anti-TNF α en el tratamiento actual de la AR.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Syversen S, Goll G, van der Heijde D, Landewe R, Lie B, Odegard S et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2009;69(2):345-351.
2. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester G, Pattloch D, Zink A et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2013;74(2):415-421.
3. Gabriel S. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Am J Med.* 2008;121(10 Suppl 1):S9–14.
4. Myasoedova E, Davis J, Crowson C, Gabriel S. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Mortality. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(5):379-385.
5. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology.* 2012;52(1):99-110.
6. Innala L, Sjöberg C, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A et al. Comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis - inflammation matters. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1).
7. Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376(9746):1094-1108.
8. Grupo EPISER. Proyecto EPISER 2000: prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *RES.* 2001;28,18-25.
9. Duró Pujol J. *Reumatología clínica.* 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010.

10. Edwards J, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close D. et al. Efficacy of B-Cell–Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350(25), 2572-2581.
11. Matsuno H. The role of TNF-alpha in the pathogenesis of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis (RA): a study using a human RA/SCID mouse chimera. *Rheumatology.* 2002;41(3):329-337.
12. Nishimoto N. Interleukin-6 as a Therapeutic Target in Candidate Inflammatory Diseases. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(4):483-487.
13. John S, Myerscough A, Marlow A, Hajeer A, Silman A, Ollier W et al. Linkage of cytokine genes to rheumatoid arthritis. Evidence of genetic heterogeneity. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(6):361-365.
14. Bang S, Lee K, Cho S, Lee H, Lee K, Bae S. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of RF and ACPA. *Arthritis Rheumatol.* 2010; 62(2):369–377.
15. Pratt A, Isaacs J, Matthey D. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(1):37-48.
16. Islander U, Jochems C, Lagerquist M, Forsblad-d’Elia H, Carlsten H. Estrogens in rheumatoid arthritis; the immune system and bone. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):14-29.
17. Tedeschi S, Bermas B, Costenbader K. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA. *Clinical Immunology.* 2013;149(2):211-218.
18. Papadopoulos N, Alamanos Y, Voulgari P, Epagelis E, Tsifetaki N, Drosos A. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients?. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(6):861-6.
19. Saevarsdottir S, Wedrén S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: Observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Reg. *Arthritis Rheumatol.* 2010;63(1):26-36.

20. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2010;62(9):2569-2581.
21. Arnett F, Edworthy S, Bloch D, Mcshane D, Fries J, Cooper N et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 1988;31(3):315-324.
22. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011;6:33-37.
23. Harris EKelley W. Kelley tratado de reumatología. 1ª ed. Madrid: Elsevier; 2006.
24. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Calvo Alén J. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumeáticas autoinmunes sistémicas. 1ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2014.
25. Colebatch A, Edwards C, Østergaard M, van der Heijde D, Balint P, D'Agostino M et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804-814.
26. Balsa A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clin.* 2011;6(3):12-15.
27. Goekoop-Ruiterman Y, De Vries-Bouwstra J, Allaart C, Van Zeben D, Kerstens P, Hazes J et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2005;52(11):3381-3390.
28. Quinn M. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence?. *Rheumatology.* 2001;40(11):1211-1220.
29. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2003;48(7):1771-1774.
30. Smolen J, Aletaha D, Koeller M, Weisman M, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007;370(9602):1861-1874.

31. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Medicine*. 2013;11:88.
32. Soliman M, Ashcroft D, Watson K, Lunt M, Symmons D, Hyrich K. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):583-589.
33. Fragoso JM, Vargas G, Jiménez S, Reyes OD, Ramírez J. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades autoinmunes (EA): biología molecular y genética. *Gac Med Mex*. 2014;150:334-344.
34. Taylor P, Peters A, Paleolog E, Chapman P, Elliott M, McCloskey R. et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor α blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2000;43(1):38-47.
35. Ulfgren A, Andersson U, Engström M, Klareskog L, Maini R, Taylor P. Systemic anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis down-regulates synovial tumor necrosis factor α synthesis. *Arthritis Rheumatol*. 2000;43(11):2391-2396.
36. Delgado Frías E, Díaz González J. Certolizumab pegol. *Reumatol Clin*. 2011;6(3):7-11.
37. Pablos Álvarez J. La interleucina 6 en la fisiopatología de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009;5(1):34-39.
38. Rueda Gotor J, Blanco Alonso R. Tocilizumab en artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2011;6(3):29-32.
39. [Internet]. 2017 [citado el 23 de Febrero de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
40. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin*. 2011;137(5):213-215.
41. Keystone E, Heijde D, Mason D, Landewé R, Vollenhoven R, Combe B et al. Certolizumab Pegol plus Methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2008;58(11):3319-3329.

42. Smolen J, Landewe R, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijntens K et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):797-804.
43. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven R, Borenstein D, Box J, Coteur G et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous diseasemodifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):805-811.
44. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, VanLunen B et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX (NCT00544154). *Rheumatology*. 2012;51(7):1226-1234.
45. Weinblatt M, Fleischmann R, Huizinga T, Emery P, Pope J, Massarotti E et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology*. 2012;51(12):2204-2214.
46. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: The HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2014;24(4):552-560.
47. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebocontrolled trial. *Mod Rheumatol*. 2014;24(5):715-724.
48. Smolen J, Emery P, Ferraccioli G, Samborski W, Berenbaum F, Davies O et al. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):843-850.

49. Maini R, Taylor P, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate (CHARISMA). *Arthritis Rheumatol.* 2006;54(9):2817-2829.
50. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1162-1167.
51. Smolen J, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371(9617):987-997.
52. Emery P, Keystone E, Tony H, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial (RADIATE). *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516-1523.
53. Genovese M, McKay J, Nasonov E, Mysler E, da Silva N, Alecock E et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study (TOWARD). *Arthritis Rheumatol.* 2008;58(10):2968-2980.
54. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 2009;19(1):12-19.

55. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein M, Calvo A, Gomez-Reino J et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(01):88-96.
56. Kremer J, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland A, Vernon E et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year (LITHE). *Arthritis Rheumatol.* 2011;63(3):609-621.
57. Yazici Y, Curtis J, Ince A, Baraf H, Malamet R, Teng L, Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):198-205.
58. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak P, Conaghan P, Mola E et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):43-50.
59. Dougados M, Kissel K, Conaghan P, Mola E, Schett G, Gerli R et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):803-809.
60. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana J et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gaceta Sanitaria.* 2005;19(2):135-150.
61. Emery P, Sebba A, Huizinga T. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1897-1904.
62. Chaves LM, Salvatierra J, Raya E. Factores predictores de respuesta a terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011;7(2):141–144.

63. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology*. 2012;52(1):53-61.

ANEXOS

Anexo 1. Criterios de clasificación de la artritis reumatoide de 1987*

Criterio	Definición
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos 1 hora
2. Artritis de 3 o más áreas articulares	Al menos 3 áreas articulares deben estar inflamadas simultáneamente y ser objetivadas por un médico. Las 14 áreas posibles son: muñeca, codo, rodilla, tobillo y articulaciones IP, MCF, MTF.
3. Artritis de las articulaciones de la mano	Por lo menos 1 articulación de las manos debe estar hinchada (IP, MCF, MTF).
4. Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en 2) en ambos lados del cuerpo (la implicación bilateral de IP, MCF o MTF es aceptable sin simetría absoluta).
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies extensoras, o regiones yuxtaarticulares, observadas por un médico
6. Factor reumatoide (FR) sérico	Demostración de cantidades anormales de FR sérico por cualquier método con un resultado en controles <5%.
7. Cambios radiológicos	Alteraciones radiológicas típicas de la AR en radiografías posteroanteriores de las manos. y muñeca. Debe existir erosión u osteoporosis yuxtaarticular clara y definida en articulaciones afectadas.

* Se considerará que un paciente padece AR si cumple al menos 4 de estos 7 criterios. Los criterios 1 a 4 deben haber estado presentes durante al menos 6 semanas. No se excluyen los pacientes con 2 diagnósticos clínicos.

IP= articulaciones interfalángicas proximales; MCF= articulaciones metacarpofalángicas; MTF= articulaciones metatarsofalángicas

Tabla modificada de Arnett et al. (1988)²¹.

Anexo 2. Nuevos criterios de clasificación de la artritis reumatoide según la EULAR (*European League Against Rheumatism*) y el ACR (*American College of Rheumatology*) de 2010

CRITERIOS ACR/EULAR	
Población objetivo: pacientes que presentan	
1. Al menos una articulación con sinovitis	
2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad	
Se requieren al menos 6/10 criterios para el diagnóstico	
1 gran articulación	0
2 a 10 grandes articulaciones	1
1 a 3 pequeñas articulaciones (con o sin grandes articulaciones)	2
4 a 10 pequeñas articulaciones (con o sin grandes articulaciones)	3
10 articulaciones (al menos una pequeña)	5
Serología (al menos un resultado positivo)	
FR negativo y anti-CCP negativo	0
Niveles bajos de FR o anti-CCP (<3 valores normales)	2
Niveles altos de FR o anti-CCP (>3 valores normales)	3
Reactantes de fase aguda	
PCR o VSG normal	0
PCR o VSG anormal	1
Duración de los síntomas	

Menos de 6 semanas	0
Más de 6 semanas	1

Tabla modificada de Aletaha D, et al. (2010)²⁰.

Anexo 3. Recomendaciones sobre el uso de la radiología en el manejo de la artritis reumatoide y nivel de evidencia de las mismas.

Recomendación	Nivel de evidencia
1. Cuando hay duda diagnóstica, se pueden utilizar tanto la radiografía convencional (RC) como la ecografía articular (ECA) o la resonancia magnética (RM) para mejorar la certeza de un diagnóstico de AR por encima de los criterios clínicos	III
2. La presencia de inflamación en la ECA o en la RM se puede utilizar para predecir la progresión a la clínica de la AR de otras artritis inflamatorias indiferenciadas.	III
3. La ECA y la RM son superiores al examen clínico en la detección de la inflamación articular, por lo que deben considerarse para una evaluación más precisa.	III
4. Se debe usar como técnica inicial para detectar daño una RC de las manos y de los pies. Si no muestra daño, la ECA y/o la RM deben considerarse, sobre todo en AR temprana.	IV
5. El edema óseo en la RM es un predictor de progresión radiográfica en la AR temprana, por lo que debe ser considerado su uso. La sinovitis detectada por RM o por ECA, así como el daño articular detectado por RC, RM o ECA también pueden ser utilizados para la predicción de daño articular adicional.	III
6. La inflamación vista en la imagen puede ser más predictivo de una respuesta terapéutica que las características clínicas relacionadas con la actividad de la enfermedad, por lo que las técnicas radiográficas pueden utilizarse para predecir la respuesta al tratamiento.	III-IV
7. Dada la mejor detección de la inflamación por ECA o por RM que por examen clínico, estas técnicas pueden ser útiles en el seguimiento de la actividad de la enfermedad.	III
8. La evaluación periódica del daño articular por RC de manos y pies debe ser considerada. La RM (y posiblemente la ECA) es más sensible al cambio en el daño articular y también puede ser usado para monitorizar la progresión de la enfermedad.	III
9. El monitoreo de la inestabilidad funcional de la columna cervical mediante radiografía lateral en flexión y en posición neutral debe realizarse en pacientes con sospecha clínica de compromiso cervical. Cuando la radiografía es positiva o hay síntomas neurológicos, debe realizarse una RM.	III
10. La ECA y la RM pueden detectar inflamación que predice el daño articular subsiguiente, incluso cuando la remisión está presente, por lo que pueden utilizarse para evaluar la inflamación.	III

Tabla modificada de Colebatch, A., et al. (2013)²⁵.

Anexo 4. Principales características de los fármacos biológicos actuales para el tratamiento de la AR

PRINCIPIO ACTIVO	MODO DE ACCIÓN	POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	EVENTOS ADVERSOS	NOMBRE COMERCIAL
Infliximab	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 3 mg/kg - Vía: perfusión IV durante 2 h - Frecuencia: tras 1ª dosis, otra a las 2 y a las 6 semanas. Después, 1 cada 8 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> - AR activa moderada o grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME - AR activa, grave, progresiva sin uso previo de MTX u otro FAME 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo, excipientes u otras proteínas murinas - TBC activa, infecciones graves 	<ul style="list-style-type: none"> - MF: reacción infusional - Fs: cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea - PF: LES 	REMICADE, vial 100 mg
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 40 mg - Vía: subcutánea - Frecuencia: cada 2 semanas. Se puede administrar 1/semana si no hay respuesta a la dosis estándar 	<ul style="list-style-type: none"> - AR activa moderada o grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME - AR activa, grave, progresiva sin uso previo de MTX 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - TBC activa, infecciones graves - Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) 	<ul style="list-style-type: none"> - MF: reacción en inyección - F: cefalea, infección respiratoria, ITU, herpes, diarrea - PF: LES, arritmia, TBC, sepsis, citopenia - R: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumores sólidos 	HUMIRA, jeringa / pluma 40 mg
Etanercept	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 25 o 50 mg - Vía: subcutánea - Frecuencia: 25 mg 2 veces por semana (intervalo de 72-96 h); 50 mg 1 vez a la semana. 	<ul style="list-style-type: none"> - AR activa moderada o grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME - AR activa, grave, progresiva sin uso previo de MTX 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Sepsis o riesgo de sepsis - Infecciones activas 	<ul style="list-style-type: none"> - MF: reacción en inyección, infección respiratoria, cutánea, ITU - F: alergia, autoanticuerpos - PF: infecciones graves, trombopenia, psoriasis - R: pancitopenia, TBC, LES 	ENBREL, jeringa de 25 y 50 mg
Certolizumab	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de dosis de mantenimiento de 200 mg. - Vía: subcutánea - Frecuencia: cada 2 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> - AR activa moderada o grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - TBC activa, infecciones graves - Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) 	<ul style="list-style-type: none"> - MF: reacción en inyección, infecciones respiratorias. - F: leucopenia, cefalea, hipertensión, elevación de transaminasas - PC: hemorragia uterina disfuncional 	CIMZIA, jeringa 200 mg
Golimumab	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 50 mg. En pacientes de > 100 kg y que no alcancen respuesta clínica después de 3 ó 4 dosis, pasar a 100 mg. 	<ul style="list-style-type: none"> - AR activa moderada o grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras respuesta 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes 	<ul style="list-style-type: none"> - MF: reacción en inyección, infección respiratoria. 	SIMPONI, pluma 50 mg

		<ul style="list-style-type: none"> - Vía: subcutánea - Frecuencia: una vez al mes. 	<p>inadecuada o intolerancia a otros FAME</p>	<ul style="list-style-type: none"> - TBC activa, infecciones graves - Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) 	<ul style="list-style-type: none"> - F: anemia, autoanticuerpos, hipertensión, insomnio, depresión 	
Rituximab	Anticuerpo monoclonal anti LB CD20	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 1.000 mg - Vía: perfusión IV después de 100 mg IV de metilprednisolona 30 minutos antes - Frecuencia: otra infusión a las 2 semanas. Se puede repetir ciclo a los 6–12 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - AR activa moderada o grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME y a uno o más anti-TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Infecciones graves y activas - Insuficiencia cardiaca grave (NYHA clases IV) o enfermedades cardiacas graves no controladas 	<ul style="list-style-type: none"> - MF: reacción infusional, ITRS - F: ITU, parestesias, hipercolesterolemia, migraña. - PF: reacción infusional grave, infecciones graves - R: enfermedad cardiaca grave 	MABTHERA, vial 100 y 500 mg
Abatacept	Proteína de fusión anti LT	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis <ul style="list-style-type: none"> o 60 kg: 500 mg o 60–100 kg: 750 mg o 4100 kg: 1.000 mg - Vía: perfusión IV durante 30 min - Frecuencia: tras 1ª dosis, otra a las 2 y a las 4 semanas. Después, 1 cada 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> - AR moderada a grave tras una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME entre ellos al menos un anti-TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Infecciones graves y no controladas 	<ul style="list-style-type: none"> - MF: cefalea - F: náuseas, herpes, ITU, infección respiratoria - PF: cáncer de piel, citopenia, psoriasis - R: septicemia 	ORENCIA, vial 250 mg
Anakinra	Anti receptor de IL-1	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 100 mg - Vía: subcutánea - Frecuencia: diaria a la misma hora 	<ul style="list-style-type: none"> - AR en combinación con MTX en pacientes que no han respondido a MTX solo 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo, excipientes o proteínas derivadas de E. Coli - Insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/ min) 	<ul style="list-style-type: none"> - MF: reacción en inyección, cefalea - F: neutropenia, infecciones graves 	KINERET, jeringa 100 mg
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal anti receptor de IL-6	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 8 mg/kg (no menos de 480mg) - Vía: perfusión IV - Frecuencia: cada 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> - AR activa de moderada a grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras respuesta inadecuada o intolerancia a FAME o con anti-TNFα - AR activa, grave, progresiva sin uso previo de MTX 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Infecciones graves y activas 	<ul style="list-style-type: none"> - MF: ITRS - F: HTA, herpes, hipercolesterolemia, elevación de transaminasas, neutropenia - PF: elevación de bilirrubina total, hipertrigliceridemia 	ROACTEMRA, vial 20 mg

Eventos adversos: FM = muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes); F= frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes); PF = poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 y menos de 1 de cada 100); R = raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes). ITRS = Infección del tracto respiratorio superior. ITU = infección del tracto urinario.

Anexo 5. Diana de actuación del CZP y del TCZ en la artritis reumatoide

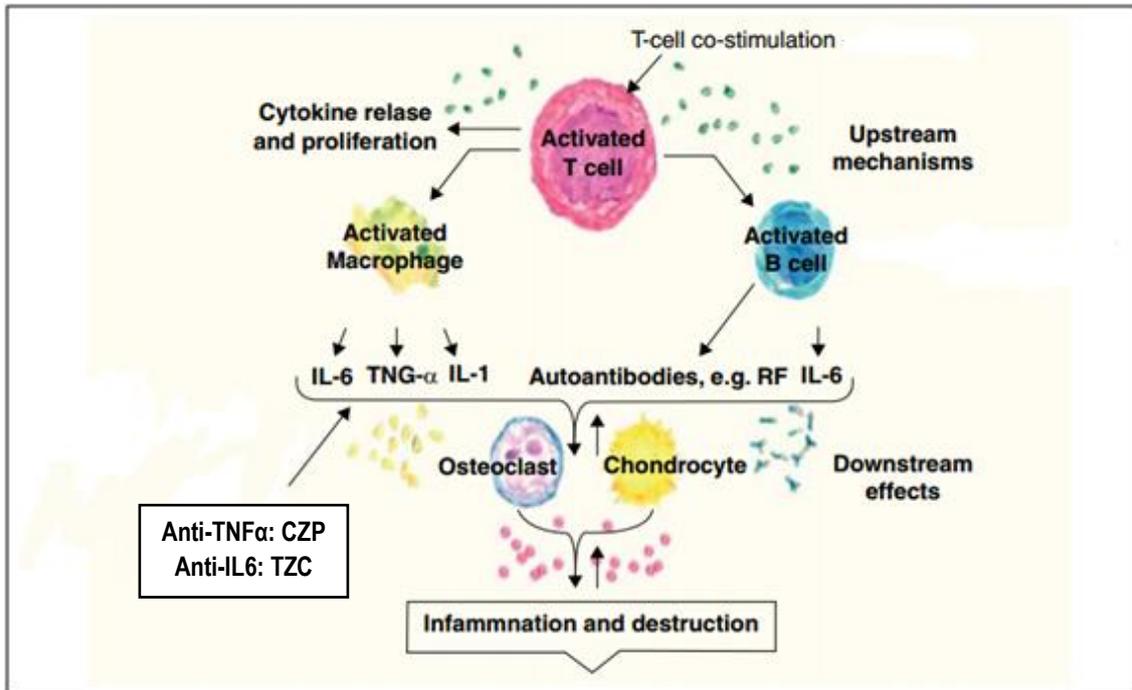
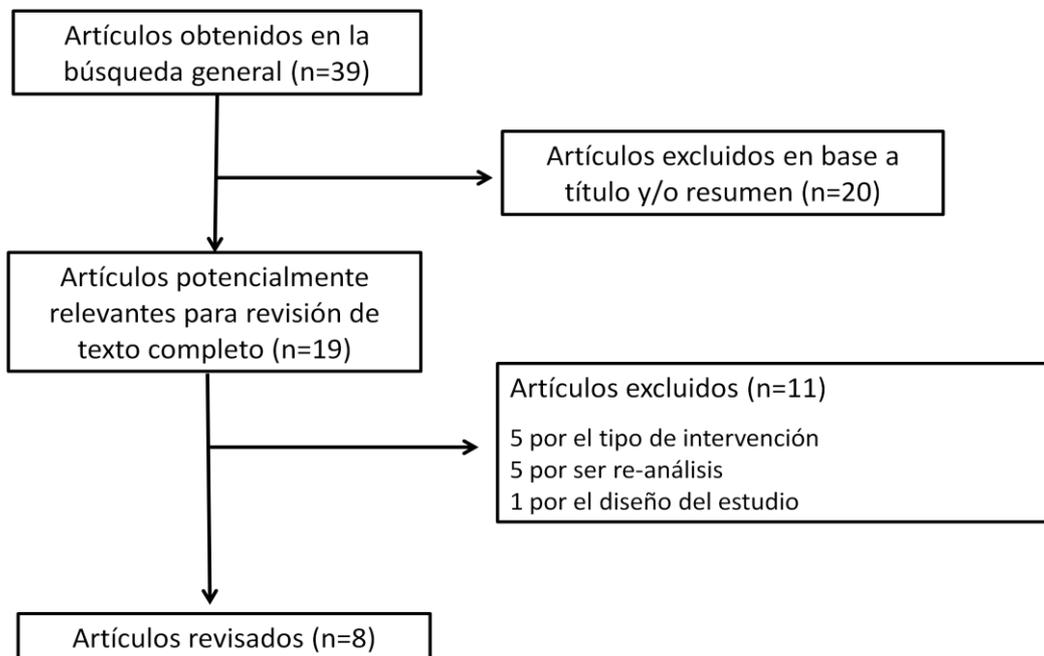
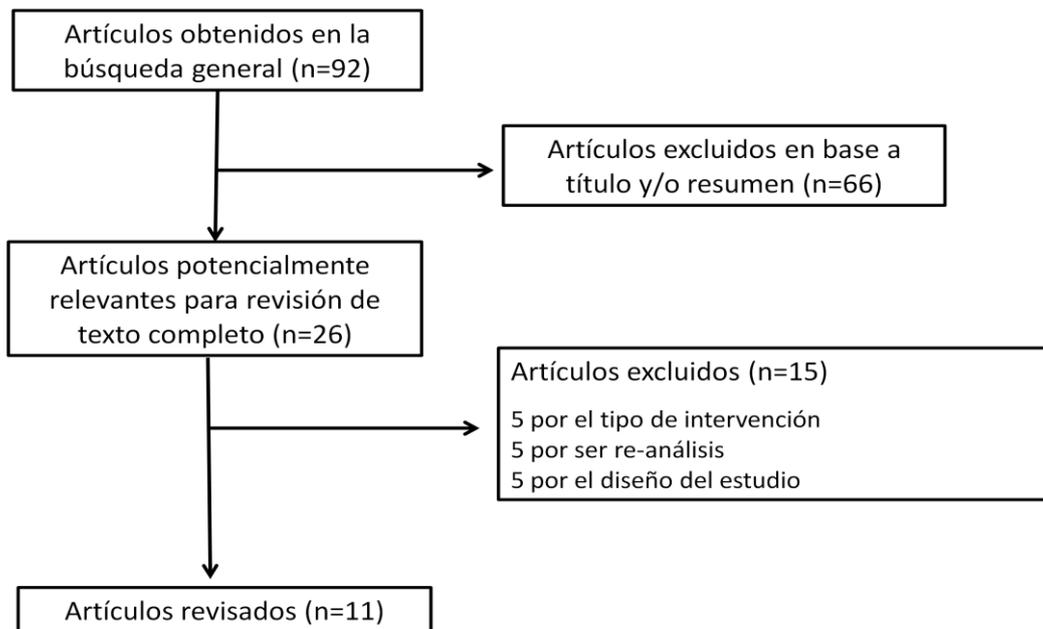


Figura modificada de Chaves LM, Salvatierra J, Raya E. (2011)⁶³.

Anexo 6. Diagrama del proceso de inclusión de los estudios del Certolizumab Pegol (1) y del Tocilizumab (2)



(1) Certolizumab pegol



(2) Tocilizumab

Anexo 7. CONSORT 2010. Lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página nº
Título y resumen	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for abstracts</i>)	
Introducción <i>Antecedentes y objetivos</i>	2a	Antecedentes científicos y justificación	
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	
Métodos <i>Diseño del ensayo</i>	3a	Descripción del diseño del ensayo (por ejemplo, paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (por ejemplo, criterios de selección) y su justificación	
<i>Participantes</i>	4a	Criterios de selección de los participantes	
<i>Intervenciones</i>	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
<i>Resultados</i>	6a	Especificación <i>a priori</i> de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
<i>Tamaño muestral</i>	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	
Aleatorización <i>Generación de la secuencia</i>	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	
<i>Mecanismo de ocultación de la asignación</i>	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
<i>Implementación</i>	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
<i>Enmascaramiento</i>	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (por ejemplo, participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados
Resultados		
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados <i>a priori</i> y los exploratorios
Daños (perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for harms</i>)
Discusión		
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes
Otra información		
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores

Tabla sacada de Cobos-Carbó A, Augustovski F. (2011)⁴⁰.

Anexo 8. Acrónimos de los estudios seleccionados

RAPID 1	Rheumatoid Arthritis Prevention of structural Damage 1
RAPID 2	Rheumatoid Arthritis Prevention of structural Damage 2
FAST4WARD	efficacy and Safety of certolizumab pegol – 4 Weekly dosing in Rheumatoid arthritis
REALISTIC	Rheumatoid arthritis Evaluation In Subjects receiving TNF Inhibitor Certolizumab pegol
J-RAPID	Japan RAPID (Rheumatoid Arthritis Prevention of structural Damage)
CERTAIN	Certolizumab pegol in the treatment of RA: remission induction and maintenance in patients with LDA
CHARISMA	Chugai Humanized Anti-Human Recombinant Interleukin-6 Monoclonal Antibody
SAMURAI	Study of Active controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor
OPTION	tocilizumab Pivotal Trial in methotrexate Inadequate responders
RADIATE	Research on Actemra Determining efficacy after Anti-TNF failures
TOWARD	Tocilizumab in combination With traditional DMARD therapy
SATORI	Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate
AMBITION	Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In monotherapy
LITHE	tocilizumab safety and THE prevention of structural joint damage
ROSE	Rapid Onset and Systemic Efficacy
ACT-RAY	2-year randomized controlled strategy trial in rheumatoid arthritis

Anexo 9. Resumen de los artículos incluidos en esta revisión sistemática.

ARTÍCULO	AÑO	MUESTRA	DURACIÓN DE LA AR	GRUPOS DE TRATAMIENTO	TASAS DE RESPUESTA ACR20	EVENTOS ADVERSOS	CONCLUSIONES
RAPID-1	2008	982 pacientes	< 15 años	CZP 200 mg + MTX CZP 400 mg + MTX Placebo + MTX	58,8% 60,8% 13,6%		CZP + MTX resultó en una reducción rápida y sostenida de los signos y síntomas de la AR en comparación con placebo + MTX
RAPID-2	2009	699 pacientes	< 15 años	CZP 200 mg + MTX CZP 400 mg + MTX Placebo + MTX	57,3% 57,6% 8,7%	52,8% 56% 50,8%	CZP + MTX fue más eficaz que el placebo + MTX, mejorando rápida y significativamente los signos y síntomas de la AR
FAST4WARD	2009	220 pacientes	≥ 6 meses	CZP 400 mg Placebo	45,5% 9,3%	57,8% 75,7%	CZP 400 mg en monoterapia redujo los signos y síntomas de la AR activa en comparación con el placebo, y demostró también un perfil de seguridad aceptable
NCT00544154	2012	247 pacientes	≥ 6 meses	CZP 400 mg + MTX Placebo + MTX	45,9% 22,9%	78,2% 69,7%	CZP 400 mg + MTX demostró un balance de riesgo-beneficio favorable, consiguiendo un inicio de acción rápido
REALISTIC	2012	1063 pacientes	≥ 3 meses	CZP 200 mg + MTX Placebo ± FAME	31,8% 8,5%	77,5% 61,7%	CZP se asoció con respuestas clínicas rápidas y consistentes y a una mejoría de la función física independientemente del tratamiento concomitante o previo.
HIKARI	2014	230 pacientes	0,5 – 15 años	CZP 200 mg ± FAME CZP 200 mg	74,2% 59,3%	71,6% 58,8%	CZP con y sin FAME no-MTX en pacientes en los que el MTX no se puede administrar fue efectivo en el tratamiento de la AR
J- RAPID	2014	316 pacientes	0,5 – 15 años	CZP 100 mg + MTX CZP 200 mg + MTX CZP 400 mg + MTX Placebo + MTX	61,1% 73,2% 71,8% 24,7%	75% 76,8% 75,3% 66,2%	CZP + MTX produce reducción rápida y sostenida de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a MTX
CERTAIN	2015	194 pacientes	6 meses – 10 años	CZP 200 mg + FAME Placebo + FAME	36,5% 15,3%	68,8% 67,3%	La adición de CZP al tratamiento con FAME permite a la mayoría alcanzar o bien la remisión de la enfermedad o en su defecto una intensidad baja de la AR
CHARISMA	2006	359 pacientes	≥ 6 semanas	TCZ 2 mg/kg TCZ 4 mg/kg TCZ 8 mg/kg TCZ 2 mg/kg + MTX	61% 63% 64%	30 pacientes 27 pacientes 31 pacientes 30 pacientes	El bloqueo dirigido de la señalización de IL-6 con TCZ (en monoterapia o en combinación con MTX) es un medio altamente eficaz y bien tolerado.

				TCZ 4 mg/kg + MTX TCZ 8 mg/kg + MTX Placebo + MTX	63% 74% 41%	19 pacientes 27 pacientes 23 pacientes	
SAMURAI	2007	306 pacientes	6 meses – 5 años	TCZ 8 mg/kg FAME	78% 34%	89% 82%	TCZ 8 mg/kg en monoterapia fue superior a los FAME en la prevención del daño articular
OPTION	2008	812 pacientes	≥ 6 meses	TCZ 4 mg/kg + MTX TCZ 8 mg/kg + MTX Placebo + MTX	48% 59% 26%	6% 6% 6%	TCZ + MTX es eficaz en pacientes con AR, con una tasa de mejoría de la enfermedad superior a la del MTX en monoterapia.
RADIATE	2008	726 pacientes	≥ 6 meses	TCZ 4 mg/kg + FAME TCZ 8 mg/kg + FAME Placebo + FAME	30,4% 50% 10,1%	87,1% 84% 80,6%	TCZ + MTX es seguro y eficaz para lograr mejoras rápidas y sostenidas en los signos y síntomas de la AR
TOWARD	2008	1220 pacientes	≥ 6 meses	TCZ 8 mg/kg + FAME Placebo + FAME	61% 25%	72,8% 61,1%	TCZ + FAME fue eficaz y bien tolerado y el perfil de seguridad no se vio afectado por el tipo o número de FAME utilizados
SATORI	2009	127 pacientes	≥ 6 meses	TCZ 8 mg/kg MTX	80,3% 25%	91,8% 71,6%	TCZ en monoterapia en estos pacientes tiene una excelente eficacia con una relación beneficio-riesgo positiva
AMBITION	2010	673 pacientes	≥ 3 meses	TCZ 8 mg/kg MTX	69,9% 52,2%	79,9% 77,5%	La monoterapia con TCZ es mejor que la monoterapia con MTX, independientemente de la exposición previa a MTX
LITHE	2011	1196 pacientes	≥ 6 meses	TCZ 4 mg/kg + MTX TCZ 8 mg/kg + MTX Placebo + MTX	55% 47% 25%		TCZ + MTX resulta en una mayor inhibición del daño articular y en una reducción de la enfermedad que MTX solo
ROSE	2012	1112 pacientes	≥ 6 meses	TCZ 8 mg/kg + FAME Placebo + FAME	45% 26%	70,9% 59,5%	El TCZ tiene una eficacia temprana y sostenida en pacientes con AR que no han respondido adecuadamente a la terapia previa con FAME
ACT- RAY	2014	864 pacientes	≥ 3 semanas	TCZ 8 mg/kg + MTX TCZ 8 mg/kg + placebo	49,8% 47,5%	83% 83%	Tanto añadir TCZ al MTX, como cambiar a monoterapia con TCZ condujo, a una tasa de respuestas clínicas similares, por lo que la monoterapia con TCZ podría ser una valiosa estrategia de tratamiento en AR

Anexo 10. Contenido de las escalas del cuestionario SF-36

Dimensión	N.º de ítems	Significado de las puntuaciones de 0 a 100	
		«Peor» puntuación (0)	«Mejor» puntuación (100)
Función física	10	Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas, incluido bañarse o ducharse, debido a la salud	Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación debido a la salud
Rol físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física
Dolor corporal	2	Dolor muy intenso y extremadamente limitante	Ningún dolor ni limitaciones debidas a él
Salud general	5	Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore	Evalúa la propia salud como excelente
Vitalidad	4	Se siente cansado y exhausto todo el tiempo	Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo
Función social	2	Interferencia extrema y muy frecuente con las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales	Lleva a cabo actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos o emocionales
Rol emocional	3	Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales
Salud mental	5	Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo
Ítem de Transición de salud	1	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace 1 año	Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace 1 año

Tabla sacada de Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miraldà G, Quintana J et al. (2005)⁶⁰.