



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

*Evidencia* que promueve **Confianza**

# Terapia biológica para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide refractaria.

Fecha: noviembre de 2013

Reporte No. 22

## TABLA DE CONTENIDO

Terapia biológica para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide refractaria.....	1
Grupo desarrollador e involucrados .....	4
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS – .....	4
Fuentes de financiación .....	4
Ministerio de Salud y Protección Social.....	4
Conflicto de intereses.....	4
Introducción.....	4
1. Antecedentes .....	4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés.....	4
1.2. Descripción de la tecnología .....	5
1.2.3 Información General del Principio Activo.....	6
1.2.3.1 Abatacept.....	6
1.2.3.2 Adalimumab .....	7
1.2.3.3 Certolizumab .....	8
1.2.3.4 Infliximab .....	9
1.2.3.5 Tocilizumab:.....	11
2. Evaluación de efectividad y seguridad.....	14
1.3. Pregunta de investigación.....	14
1.4. Criterios de elegibilidad de la evidencia.....	14
1.4.1. Criterios de inclusión .....	14
1.4.1.1. Población .....	14
1.4.1.2. Tecnologías de interés.....	14
1.4.1.3. Comparadores.....	15
1.4.1.4. Desenlaces .....	15
1.4.1.5. Tipo de estudios .....	15
1.4.2. Criterios de exclusión .....	15

1.4.2.1.	Tipo de estudios .....	15
1.5.	Metodología .....	15
1.5.1.	Búsqueda de literatura .....	15
1.5.1.1.	Búsqueda en bases de datos electrónicas .....	16
1.5.1.2.	Otros métodos de búsqueda.....	16
1.5.1.3.	Gestión documental .....	17
1.5.2.	Tamización de referencias y selección de estudios .....	17
1.5.3.	Evaluación de la calidad de la evidencia .....	17
1.5.4.	Extracción de datos .....	17
1.5.5.	Métodos de síntesis de la evidencia .....	17
1.6.	Resultados.....	18
1.6.1.	Búsqueda de literatura .....	18
1.6.2.	Tamización de referencias y selección de estudios .....	18
1.6.3.	Calidad de la evidencia .....	18
1.6.4.	Descripción de los estudios.....	18
1.6.5.	Efectividad.....	19
1.6.6.	Seguridad.....	20
2.	Discusión.....	21
3.	Conclusiones .....	22
	Referencias bibliográficas.....	24
	Anexos .....	26
	Anexo 1. Registros sanitarios vigentes .....	26
	Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.....	30
	Anexo 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.....	33
	Anexo 4. Listado de estudios incluidos.....	34
	Anexo 7. Calidad de los meta-análisis en red incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).	
	38	
	Anexo 8. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación. ....	39

## Grupo desarrollador e involucrados

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS –

Esperanza Peña Torres (EP)

Laura Catalina Prieto Pinto (LP)

Jorge Cárdenas (JC)

Egdda Vanegas Escamilla (EV)

## Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

## Conflicto de intereses

Cada integrante del grupo desarrollador de la evaluación declaró intereses siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de uno de los integrantes, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de evaluación de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

## Introducción

### 1. Antecedentes

#### 1.1. Descripción de la condición de salud de interés

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad distribuida universalmente y su prevalencia no varía significativamente en las poblaciones estudiadas. Algunos estudios poblacionales dan cuenta de una prevalencia del 0.5 al 1% de los adultos en países desarrollados, en Latinoamérica se ha descrito desde 0.3% en México, 0.46% en Brasil, hasta 1% en población afroamericana en Colombia (4). También se ha encontrado que afecta a más a mujeres que a hombres en una proporción de 3:1. No fue posible identificar datos sobre la frecuencia de artritis reumatoide refractaria.

## Gravedad de la enfermedad

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica que se manifiesta como una poliartritis asociada con evidencia serológica de autoreactividad. Se caracteriza por dolor crónico y destrucción articular, mortalidad prematura y un riesgo elevado de discapacidad, con altos costos para los afectados y para la sociedad. Clínicamente se manifiesta con dolor e inflamación articular, aumento de ciertos valores paraclínicos como los reactantes de fase aguda, incapacidad para la realización de las actividades básicas cotidianas y fatiga entre otros síntomas. Estas manifestaciones y paraclínicos son usados para evaluar clínicamente la actividad de la AR.

## Carga de la enfermedad:

La AR ocupa la posición 23 en la carga de enfermedad para Colombia y genera una pérdida total de 2,023 Años de Vida Ajustados por discapacidad –AVISA- por cada 1.000 mujeres entre 15 y 29 años; 3,665 en mujeres de 30 a 44 años y 6,364 en mujeres de 45 a 59 años. En total, en la población femenina de todos los grupos de edad se pierden 2,320 AVISA a causa de la Artritis reumatoide.

### 1.2. Descripción de la tecnología

En la última década se han introducido diferentes terapias biológicas para prevenir o reducir la inflamación causada por la AR.

La presente evaluación incluye 5 tecnologías sanitarias de origen biológico: tres de ellas actúan bloqueando el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF): infliximab, adalimumab y certolizumab pegol; una de ellas es una proteína de fusión moduladora de la activación de células T: abatacept y la última es un anticuerpo monoclonal que actúa contra del receptor de la interleukina 6 (IL-6): tocilizumab. (5).

### 1.2.1 Código de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC)

Los siguientes corresponden a los códigos ATC de estos productos, se hace una descripción de los niveles del código:

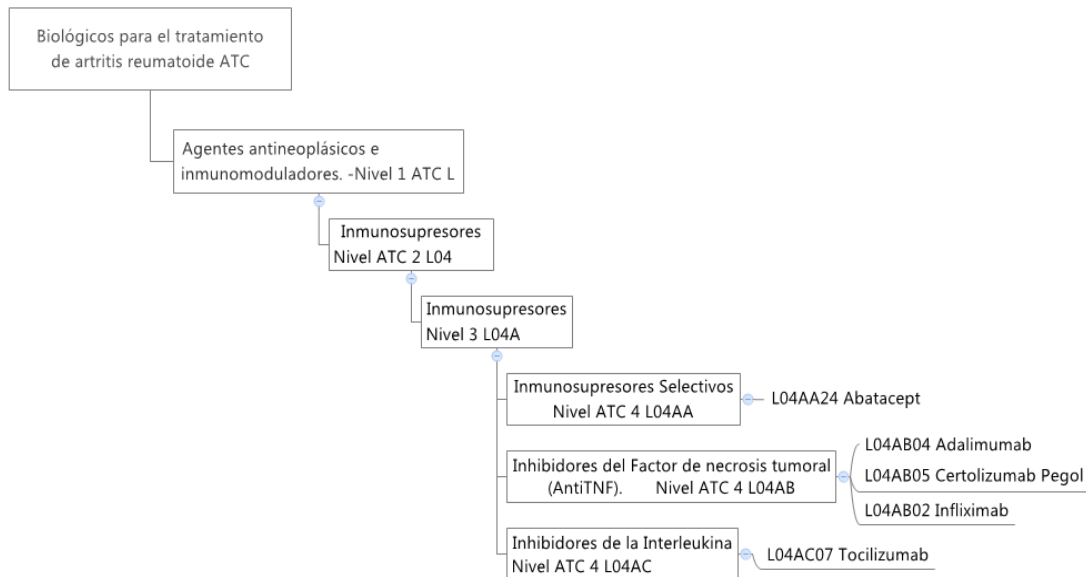


Figura 1. Descripción de niveles de ATC

### 1.2.2 Registro INVIMA

Al realizar la revisión de las bases de datos de registros sanitarios en Colombia, se encontraron 8 registros disponibles vigentes para la indicación de artritis reumatoide. Abatacept cuenta con dos registros del mismo titular, adalimumab, certolizumab e infliximab tienen cada uno un registro y tocilizumab tres registros correspondientes al mismo titular. La información completa de estos registros sanitarios se encuentra en el Anexo No. 1.(6)

### 1.2.3 Información General del Principio Activo

#### 1.2.3.1 Abatacept

Abatacept está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa con severidad entre moderada y grave, en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa (7, 8).

## Dosificación

Las dosis recomendadas oscilan entre 500 y 1000 mg (según el peso del paciente) en perfusión intravenosa de 30 minutos a intervalos de 2 semanas durante el primer mes y, subsiguientemente, a intervalos de 4 semanas. No es necesario ajustar la dosis cuando se utiliza en combinación con otros FARME, corticosteroides, salicilatos, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), o analgésicos. Si no se produce respuesta a abatacept durante 6 meses de tratamiento, se deben considerar los posibles beneficios de continuar el tratamiento, los riesgos conocidos y potenciales, y las alternativas terapéuticas. No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos.

## Contraindicaciones y advertencias:

El abatacept está contraindicado en paciente con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se debe utilizar en casos de infecciones graves y no controladas como septicemia e infecciones oportunistas.

Cuando se ha utilizado en combinación con agentes bloqueantes del TNF se observó un aumento de infecciones en general y de infecciones graves en comparación con los pacientes tratados con agentes bloqueantes del TNF y placebo. No se recomienda el uso de abatacept en combinación con agentes bloqueantes del TNF.

Se recomienda tomar precauciones en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a este medicamento o a cualquiera de los excipientes. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e iniciarse un tratamiento apropiado.

Como todos los medicamentos que afectan al sistema inmunitario, pueden verse afectadas las defensas del anfitrión frente a infecciones y neoplasias malignas, así como las respuestas a las vacunas.

Se desconoce el posible papel del abatacept en el desarrollo de neoplasias malignas, incluido el linfoma, en seres humanos.

### 1.2.3.2 Adalimumab

Es un anticuerpo obtenido genéticamente, es un anticuerpo "humanizado", se une al Factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$ , para prevenir que este actúe sobre los receptores de la superficie de las células, bloqueando el proceso inflamatorio, lo que produce una caída de la tasa de sedimentación de eritrocitos y de las concentraciones de proteína C reactiva. (9-11)

El Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI50 de 0,1-0,2 nM).

#### Dosificación:

En adultos la dosis recomendada es de 40 mg administrada cada dos semanas, para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave, cuando la respuesta a otros FAME's incluyendo MTX (metotrexato) haya sido insuficiente. Se administra por vía subcutánea en semanas alternas. Para asegurar la máxima eficacia, se debe administrar en combinación con MTX, aunque también se puede administrar en monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.

#### Contraindicaciones y advertencias:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se debe utilizar en casos de infecciones graves y no controladas como septicemia e infecciones oportunistas, particularmente neumonías producidas **Pneumocystis jirovecii**, histoplasmosis diseminada, listeriosis y aspergilosis.

Se han presentado casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con adalimumab, la mayoría de ellos diseminada. Antes de iniciar el tratamiento con adalimumab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o latente. Se deben realizar la prueba cutánea de la tuberculina y una toma de radiografía de tórax, en todos los pacientes.

También se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus que estaban recibiendo antagonistas del Factor de necrosis tumoral.

Se ha descrito un aumento de los casos de enfermedades malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF, aunque en general, la incidencia es rara.

#### 1.2.3.3 Certolizumab

Es un inhibidor selectivo del FNT $\alpha$ . Está formado por un fragmento de un anticuerpo humanizado recombinante conjugado con polietilenglicol (pegilación). El efecto neutralizante sobre el FNT $\alpha$  inhibe su acción como citoquina proinflamatoria. No contiene región Fc (fragmento cristalizante), que en condiciones normales forma parte de la molécula de un anticuerpo completo, por tanto, no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo in vitro. Tampoco induce apoptosis in vitro, en los monocitos y linfocitos obtenidos de sangre periférica humana, ni degranulación de neutrófilos. (9, 12, 13)

Está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a FAME's incluyendo MTX, haya sido inadecuada. Puede ser administrado en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado. Reduce la tasa de progresión del daño articular valorado radiográficamente y mejora la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

#### Dosificación:



Se recomienda una dosis de 400mg en las semanas 0, 2, 4, seguido de dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas, por vía subcutánea. La respuesta al tratamiento se puede alcanzar durante las 12 primeras semanas de tratamiento; si durante este tiempo no se ha alcanzado la respuesta terapéutica se debe valorar la continuación de éste.

Contraindicaciones y advertencias:

Al igual que otros inhibidores de la FNT  $\alpha$ , no debe iniciarse tratamiento en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que estén controladas. Es necesario evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva y considerar el balance riesgo/beneficio.

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca moderada o grave (clases III/IV de la NHYA); hay riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.

No se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF, especialmente en pacientes con EPOC y enfermedad inflamatoria activa.

Es necesario evaluar el balance entre riesgo y beneficio, en patologías como enfermedades desmielinizantes incluyendo la esclerosis múltiple, dada la posibilidad de aparición de nuevos síntomas o su exacerbación.

No se recomienda administrarlo con otros inhibidores del FNT $\alpha$  o vacunas vivas o atenuadas, así como tampoco administrarlo en menores de 18 años. Se debe seguir un método anticonceptivo aún 5 meses después de discontinuar el tratamiento.

#### 1.2.3.4 Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanomurino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF $\alpha$  pero no a la linfoxina (TNF $\beta$ ).

Está indicado en Artritis reumatoide combinado con metotrexato en pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada y pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES). Se busca reducción de signos y síntomas y mejoría de la función física. Este medicamento adicionalmente tiene indicaciones en enfermedad de Crohn para pacientes adultos y pediátricos, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis **(9), (14)**.

Dosificación

En adultos con AR la dosis sugerida es 3 mg/kg administrados por vía intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera administración y posteriormente una dosis cada 8 semanas.

La respuesta se debería alcanzar a las 12 semanas de tratamiento; si no se logra una respuesta o ésta se pierde, se puede considerar aumentar la dosis en de 1,5 mg/kg hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Se puede considerar igualmente la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas.

#### Contraindicaciones y advertencias

Durante la administración se han presentado reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen choque anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía. Debido a la posibilidad de infecciones debe vigilarse estrechamente a los pacientes por su susceptibilidad a la tuberculosis. La vigilancia se debe realizar incluso seis meses después de discontinuar el tratamiento.

No se recomienda el uso concomitante con otros antagonistas del TNF $\alpha$  o el inhibidor del receptor de IL-1 Anakinra ya que no existen pruebas del beneficio clínico, pero se ha asociado a un incremento del riesgo de infecciones. Tampoco se recomienda la vacunación con microorganismos vivos.

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus que recibieron antagonistas del TNF incluyendo infliximab; se han observado casos muy raros de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune.

En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento.

No se ha establecido la posibilidad de aumento del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes que reciben anti TNF $\alpha$ , existen algunos reportes de neoplasias y linfomas.

Deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (grado I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con infliximab en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomendará a todos los pacientes que busquen asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, hemorragia, cardenales, palidez).

Se deberá prestar una atención especial al riesgo de infección al tratar a los pacientes de edad avanzada dada la posibilidad de alto riesgo de infección, al igual que en la población pediátrica. Además se recomienda antes del inicio del tratamiento tener la vacunación al día en la población pediátrica.

#### 1.2.3.5 Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 que bloquea el lugar de la interleucina-6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Este anticuerpo ha sido relacionado con la patogenia de la artritis reumatoide y de otras enfermedades inflamatorias e inmunitarias.

Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm), bloqueando la señalización intercelular mediada por ambos receptores.

Está indicado, en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En estos pacientes puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado. (5, 9, 15)

#### Dosificación

La dosis recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas. Para individuos cuyo peso corporal sea mayor de 100 kg, se recomienda que la dosis no exceda los 800 mg. Se deben realizar ajustes de dosis en aquellos casos en los que los siguientes paraclínicos estén fuera de los valores normales: enzimas hepáticas, bajo recuento de neutrófilos o plaquetas.

#### Contraindicaciones y advertencias

Puede producir reacciones adversas infusionales y la tasa de infecciones es muy similar a la que se produce con los anti-TNF $\alpha$ . No se han descrito casos de tuberculosis. Puede producir neutropenia, elevación de enzimas hepáticas y del colesterol. Tanto la neutropenia como la elevación de enzimas hepáticas se pueden mejorar disminuyendo la dosis o suspendiéndolo en casos graves. No debe administrarse simultáneamente con vacunas vivas o atenuadas.

### 1.2.3.6 Golimumab (GOL)

Es un anticuerpo monoclonal humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante. Forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- $\alpha$  humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF- $\alpha$  a sus receptores. Hay evidencias procedentes de estudios no clínicos de que GOL es un inhibidor selectivo del TNF- $\alpha$ .

En combinación con metotrexato (MTX), está indicado en el tratamiento de artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluido el MTX, no ha sido adecuada (16-18).

Dosificación:

Se deben administrar 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes. Debe administrarse de forma conjunta con MTX. Se administra por vía subcutánea, el paciente puede hacerlo por sí mismo si el médico lo considera pertinente y luego de capacitación de acuerdo a las instrucciones de administración. Si un paciente olvida inyectarse el medicamento en la fecha programada, se debe inyectar la dosis olvidada tan pronto como el paciente lo recuerde. Se debe avisar a los pacientes que no se inyecten una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

La siguiente dosis se debe administrar conforme a las siguientes recomendaciones:

- Si la dosis se ha retrasado menos de 2 semanas, el paciente debe inyectarse la dosis olvidada y mantener su calendario original.
- Si la dosis se ha retrasado más de 2 semanas, el paciente debe inyectarse la dosis olvidada y se debe establecer un nuevo calendario, a partir de la fecha de esta inyección.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas. Insuficiencia cardíaca de moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA).

Debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes en relación con la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de golimumab puede llevar hasta 5 meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo.

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron antagonistas del TNF incluyendo golimumab y que son portadores crónicos de este virus (esto es, positivos para el antígeno de superficie). Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Se desconoce el posible papel del tratamiento con antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En base a los conocimientos actuales, no se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente antagonista del TNF.

Durante la fase de poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia  $\leq$  18 años de edad). Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos correspondían a distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Con los antagonistas del TNF, incluyendo golimumab, se han comunicado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de aparición *de novo* de ICC.

## 2. Evaluación de efectividad y seguridad

### 1.3. Pregunta de investigación

En pacientes adultos con artritis reumatoide refractaria a tratamiento con Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) no biológicos, ¿cuál es la efectividad y seguridad de adalimumab, infliximab, tocilizumab, abatacept, certolizumab pegol y golimumab, comparados con etanercept o rituximab, para mejoría de los síntomas según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR20, ACR50, ACR70)?

<b>P</b>	Adultos con artritis reumatoide refractaria a tratamiento con Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) no biológicos
<b>I</b>	Adalimumab, infliximab, tocilizumab, abatacept, certolizumab pegol y golimumab
<b>C</b>	Etanercept, rituximab
<b>O</b>	Mejoría de los síntomas según criterios ACR (ACR20, ACR50, ACR70)

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces;

La pregunta de investigación fue redactada teniendo en cuenta las siguientes fuentes de información: registro sanitario INVIMA, Acuerdo 029 de 2011, guías de práctica clínica, reportes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemática y narrativas, estudios de prevalencia/incidencia y carga de enfermedad, libros de texto, consulta con expertos temáticos, sociedades científicas y otros actores clave.

### 1.4. Criterios de elegibilidad de la evidencia

#### 1.4.1. Criterios de inclusión

##### 1.4.1.1. Población

Estudios que incluyan como población de estudio, adultos con Artritis Reumatoide (AR) refractarios al tratamiento con FARME no biológicos.

##### 1.4.1.2. Tecnologías de interés

Adalimumab, Infliximab, Tocilizumab, Abatacept, Certolizumab Pegol, Golimumab.

1.4.1.3. Comparadores  
Etanercept, rituximab.

1.4.1.4. Desenlaces  
Mejoría de los síntomas según criterios ACR (ACR20, ACR50, ACR70)

Los criterios ACR tienen 7 mediciones: tres que son evaluadas por el clínico relacionadas con el número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas y evaluación física global por el médico, tres son reportadas por el paciente en función física, dolor y estado global en un cuestionario para pacientes, y una que es el reactante de fase aguda (Velocidad de Sedimentación Globular VSG y Proteína C Reactiva-PCR-). ACR20 significa que se presenta con el tratamiento una mejoría de por lo menos el 20% tanto en articulaciones dolorosas como en articulaciones inflamadas, así como 3 de 5 medidas adicionales. Umbrales superiores determinan mejorías en estas variables del 50% y 70% denominados ACR50 y ACR70.

1.4.1.5. Tipo de estudios  
Estudios que incluyan como población de estudio, adultos con Artritis Reumatoide (AR) refractarios al tratamiento con FARME no biológicos.

Para determinar si el estudio correspondía a una revisión sistemática, se emplearon los criterios propuestos en el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones

1.4.2. Criterios de exclusión

1.4.2.1. Tipo de estudios  
Revisiones sistemáticas con fecha de publicación mayor de 3 años (2010-2013).

Revisiones sistemáticas publicadas en idiomas diferentes del inglés y español

1.5. Metodología

1.5.1. Búsqueda de literatura

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la pregunta de evaluación. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura(19). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

#### 1.5.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el tipo de estudio definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes fuentes electrónicas de consulta:

- MEDLINE (plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE.com
- The Cochrane Library (plataforma Wiley)

Inicialmente se identificaron los términos clave de búsqueda en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICO.

Posteriormente se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings - MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta especificidad. Esta estrategia se validó mediante una consulta virtual con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron con restricción de idioma (inglés y español) y fecha de publicación (2010-2013)

Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico, estableciendo auto alertas para la actualización periódica de los resultados

#### 1.5.1.2. Otros métodos de búsqueda

Un listado de los estudios incluidos en la evaluación junto con los criterios de elegibilidad fue enviado a expertos temáticos, indagando por estudios adicionales publicados o no publicados que se ajusten a los criterios de elegibilidad.

Se contactó a los productores de tecnologías y se indagó sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación.



### 1.5.1.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia (Anexo 2). Los resultados de las búsquedas electrónicas y a través de otros métodos fueron descargados al programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas.

Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA (20)

### 1.5.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (EP/LP) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes con el programa EndNote X6®. Previamente se realizó una prueba piloto con las primeras 10 referencias, para asegurar la consistencia en la aplicación de los criterios de elegibilidad.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios, se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso entre la pareja de revisores

A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (EP) verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión del texto completo de cada referencia.

### 1.5.3. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada de forma pareada dos epidemiólogos (EP/LP) de acuerdo con los criterios AMSTAR y la lista de chequeo ISPOR (21).

### 1.5.4. Extracción de datos

La información básica de los estudios incluidos y sus hallazgos fueron extraídos por dos revisores (EP/LP), aplicando un formato estándar diseñado en Word®. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

### 1.5.5. Métodos de síntesis de la evidencia

Para cada comparación y desenlaces (de efectividad y seguridad) se seleccionó el estudio que mejor se valoró con base en los siguientes criterios:

- Inclusión de evidencia directa (estudios cabeza a cabeza)

- Inclusión de evidencia obtenida por análisis pragmático “Intención de Tratar”
- Inclusión de datos individuales de pacientes
- Número de estudios primarios incluidos
- Exhaustividad de las fuentes de información consultadas
- Estado de publicación de los estudios primarios
- Restricciones de lenguaje
- Baja probabilidad de sesgo de publicación
- Calidad metodológica de la revisión (herramienta AMSTAR)
- Heterogeneidad estadística para los efectos de interés
- Imprecisión de los estimadores de interés
- Definición de los tratamientos\*
- Geometría de la red de evidencia\*
- Coherencia entre la evidencia directa e indirecta\*

\* Este criterio aplica para meta-análisis en red.

## 1.6. Resultados

### 1.6.1. Búsqueda de literatura

Los resultados de la búsqueda se detallan en el Anexo 2

### 1.6.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 3.

El listado de los estudios incluidos y excluidos se provee en los Anexos 4 y 5 respectivamente.

### 1.6.3. Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos se presenta en el Anexo 6.

### 1.6.4. Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 7

#### 1.6.5. Efectividad

Los resultados se presentan considerando las estrategias de manejo recomendadas para la enfermedad, por los grupos desarrolladores de diversas Guías de Práctica Clínica. Lo recomendado es que ante la respuesta inadecuada a los FARME no biológicos dentro de los que se encuentra el metrotexato (MTX), es el inicio de terapias biológicas: adalimumab, infliximab, abatacept, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab y etanercept). Teniendo en cuenta la disponibilidad de etanercept en el plan de beneficios, será considerado el comparador común para estos medicamentos. En caso de una respuesta inadecuada a los anteriores medicamentos, la estrategia terapéutica es el inicio de rituximab

El metanálisis en red de múltiples comparaciones de Gallego-Galisteo 2012, incluyó 10 estudios (1884 pacientes) refractarios a la terapia con FARME no biológicos, definida como: moderada a severa actividad de artritis reumatoide, no tratada previamente con biológicos, con una dosis estable de 10 mg semanales de MTX 6 meses antes, analizando adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept, golimumab y certolizumab. La evaluación del desenlace principal se hizo con los criterios ACR50 a 24 y 30 semanas, los desenlaces secundarios se hicieron con los criterios ACR20 y ACR70. Para comparaciones indirectas se utilizó como medicamento de referencia, etanercept. Los estudios fueron similares en términos de la metodología y el tipo de pacientes incluidos. Basado en el desenlace principal (ACR50), la efectividad de los biológicos contra placebo oscila entre 22% obtenida con infliximab, hasta 36% obtenida con etanercept. Los datos ajustados de comparaciones indirectas contra etanercept y la definición previa de una diferencia de más o menos 15% para señalar diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de comparación, mostró que todos los medicamentos se encontraron en el rango de equivalencia terapéutica. Con estos datos se considera que los tratamientos estudiados no son diferentes en eficacia pues todas las medidas contra etanercept cayeron en la ventana de equivalencia.

El metanálisis en red de Bergman 2010 de múltiples comparaciones de los medicamentos abatacept, rituximab, etanercept, infliximab y tocilizumab incluyó 18 estudios de pacientes con AR refractaria a FARME no biológicos con un periodo de seguimiento entre 24 y 30 semanas. Los desenlaces de interés fueron: ACR20, ACR50 y ACR70 desde la línea de base hasta 24 semanas de seguimiento. Las medidas de efecto de las comparaciones indirectas de tocilizumab versus rituximab no son significativas en el modelo de efectos aleatorios para el desenlace de ACR50, RR de 1.2 IC95% 0.7-2.5; tocilizumab versus abatacept para ACR50, RR: 1.3 IC95% 0.8-

2.3, la comparación de tocilizumab contra otros anti-TNF tampoco muestra diferencias significativas RR 1.1 IC95% 0.7-1.6. Los resultados son consistentes en el punto de no diferencia para los desenlaces ACR20 y ACR70.

#### 1.6.6. Seguridad

El metanálisis de Aaltonen 2012, muestra que la adición de: adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pegol más metrotexato, comparado con metrotexato aumenta el riesgo de abandono de la terapia por cualquier evento adverso, RR combinado de 1.37 IC95% 1.01 -1.87. A pesar de no incluir resultados de comparación directa entre ellos, el mayor riesgo de presentar abandono de la terapia lo muestra certolizumab pegol (CZP) RR: 2.82 IC95% 1.14-6.98, así como también el riesgo de presentar un evento adverso serio, RR: 2.18 IC95% 1.30-3.67. Se reporta para etanercept un RR: 0.78 IC95% 0.56-1.09 para el desenlace de abandono de terapia por evento adverso, en contraste con RR: 4.44 IC95% 1.81-10.86 para reacciones en el sitio de infusión. No hubo diferencias entre ellos para riesgo de infección. Cualquiera de los medicamentos biológicos adicionados a una terapia estándar con metrotexato origina un riesgo de abandono de la terapia.

El meta-análisis de Lee 2011, comparó la seguridad en 3 ensayos clínicos (823 pacientes) de rituximab + MTX vs placebo + MTX, para el riesgo de presentar cualquier evento adverso y eventos adversos serios. Los tiempos de seguimiento de los estudios incluidos oscilan entre las 24 y 48 semanas. La mayoría de eventos adversos se asocian principalmente con la primera infusión del medicamento, y corresponden a reacciones de severidad leve a moderada. El análisis muestra que estas reacciones agudas se presentaron en 29% a 38% de los pacientes tratados con rituximab, comparado con 18% a 30% en el grupo control. Comparaciones similares al evaluar la seguridad de tocilizumab muestran que no existen diferencias significativas en relación con eventos adversos serios y abandono de terapia por eventos adversos, infecciones e infecciones serias, tuberculosis ni cáncer.

## 2. Discusión

Los resultados presentados en este documento deben ser evaluados a la luz de algunas consideraciones presentadas por los autores de las publicaciones incluidas. En primer lugar, los metanálisis en red de comparaciones indirectas y de comparaciones múltiples son confiables en la medida que los datos usados en los análisis sean uniformes. Los estudios seleccionados para esta evaluación incluyen poblaciones que son comparables en las categorías de edad y sexo de los participantes en los estudios primarios incluidos, la duración del tratamiento previo para definir AR refractaria al tratamiento con FARME no biológicos, así mismo el tiempo de seguimiento y la evaluación de los desenlaces. La selección de estudios que valoran como desenlace principal los criterios ACR 50 fue tomada en cuenta por su relevancia clínica

Aunque las búsquedas de literatura recuperaron varias publicaciones con algunas comparaciones de interés, los autores del presente informe seleccionaron con base en los criterios antes definidos, los documentos que tuvieran la mayor cantidad de comparaciones de interés, en los aspectos concernientes a efectividad y seguridad. Existe diversidad en las publicaciones en aspectos concerniente a dosis, frecuencia y vías de administración que no fueron tomadas en cuenta porque exceden el propósito de esta evaluación. Fue seleccionado un estudio que tuviera etanercept como medicamento comparador de referencia por considerar que tiene la misma pregunta de esta evaluación, adicionalmente porque la diferencia (delta) de la efectividad comparada de 15% se consideró clínicamente relevante.

A la luz de los datos presentados por los estudios, infliximab, adalimumab y certolizumab aumentan el riesgo de abandono debido a eventos adversos mientras que etanercept lo hace menos probable, certolizumab pegol fue el anti-TNF que aumentó significativamente el riesgo de presentar abandono de la terapia por eventos adversos. Etanercept podría ser la mejor opción teniendo en cuenta los perfiles de seguridad de los anti-TNFA (22).

El metanálisis de Lee 2011 que incluyó pacientes no respondedores a FARME no biológicos y biológicos, muestran que rituximab tiene adecuado poder antireumático con adecuado perfil de seguridad (23).

Dentro de las limitaciones del presente informe se cuenta la ausencia en la literatura revisada, de evidencia directa que compare las diferencias en seguridad entre los medicamentos analizados. La literatura revisada muestra que certolizumab pegol + metotrexate, mostró mayor riesgo de eventos adversos serios de forma significativa al compararlo con metotrexate solo, mientras que adalimumab, infliximab y golimumab, no mostraron significancia estadística, al compararlos con este mismo esquema de tratamiento. Etanercept mostró mejor perfil de seguridad al reportar menores tasas de abandono por eventos adversos. La interpretación de estos hallazgos requiere

de mayor análisis posterior, en estudios que permitan levantar evidencia directa comparativa entre todos los medicamentos comparados entre sí, para definir de una mejor manera el perfil de seguridad entre ellos.

### 3. Conclusiones

**Efectividad:** entre las tecnologías de interés no se encontraron diferencias significativas en la mejoría de los signos y síntomas con base en el desenlace principal ACR50, ni en los desenlaces secundarios ACR20 y ACR70. Adalimumab, infliximab, abatacept, tocilizumab, certolizumab pegol y golimumab, son más efectivos que el placebo, al igual que etanercept y rituximab, cuando son usados en terapia combinada con metrotexato, en pacientes refractarios al tratamiento con FARME no biológicos. No se encontró evidencia de estudios que compararen directamente todas las tecnologías de interés para esta evaluación.

**Seguridad:**

Adalimumab, infliximab, certolizumab pegol, golimumab y etanercept adicionados a una terapia estándar con metrotexato se asocian con un riesgo mayor (37% aproximado) de abandono de la terapia, en comparación con placebo combinado con metotrexate.

A pesar de que a la fecha de la revisión, con base en los criterios de búsqueda y selección establecidos en la metodología, no se encontró evidencia directa de comparación entre los medicamentos de interés, la evidencia encontrada reportó que certolizumab pegol más metrotexate comparado con metrotexate solo, tiene mayor riesgo de abandono de la terapia y de presentar eventos adversos serios, mientras que, etanercept mostró mejor perfil de seguridad ya que tuvo significativamente menor tasa de abandono por eventos adversos, pero mayor cantidad de efectos locales en el sitio de infusión.

No se encontró evidencia comparativa entre rituximab y el resto de medicamentos. Rituximab versus placebo más metrotexato, no presenta diferencias en eventos adversos graves y abandono de terapia asociada con eventos adversos.

Los medicamentos de interés más metrotexato comparados contra terapia estándar (metrotexato), no incluyen resultados de comparaciones directas, entre ellos. En cuanto al desenlace de riesgo general de infección, no se encontraron diferencias entre ninguno de los medicamentos analizados con metotretxate, comparados con metotrexate solo.



## Referencias bibliográficas

1. Hadjinicolaou A, Bhagat S, Ostor A. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases—a systematic literature review. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62:395.
2. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: A meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(2):266-71.
3. Wong AK, Kerkoutian S, Said J, Rashidi H, Pullarkat ST. Risk of lymphoma in patients receiving antitumor necrosis factor therapy: A meta-analysis of published randomized controlled studies. *Clinical Rheumatology*. 2012;31(4):631-6.
4. Anaya JM, Correa P, Mantilla RD, Jiménez F, Kuffner T, McNicholl JM. Prevalencia y severidad de la artritis reumatoidea en población afrocolombiana de Quibdó. *Acta Med Colomb*. 1998;23:322-33.
5. . Fundación Instituto Catalán de Farmacología [Internet]. 2010 abril - junio. Available from: <http://www.icf.uab.es/es/pdf/informacio/bg/bg232.10e.pdf>.
6. INVIMA. Consulta Datos de Productos 2013.
7. . EMAEU [Internet]. 2013. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000701/WC500048935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf).
8. . Australian Prescriber [Internet]. 2007. Available from: [www.australianprescriber.com](http://www.australianprescriber.com).
9. . European Medicines agency [Internet]. 2013 febrero. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000481/WC500050865.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf).
10. New Formulations. *Australian Prescriber*. 2004 Agosto;27(4).
11. . Fundación Instituto Catalán de Farmacología [Internet]. 2004 Abril. Available from: <http://www.icf.uab.es/es/pdf/farmaco/2004/08-04adalimumab-es.pdf>.
12. . European Medicines Agency [Internet]. 2010. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Conditions\\_imposed\\_on\\_member\\_states\\_for\\_safe\\_and\\_effective\\_use/human/001037/WC500069732.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/001037/WC500069732.pdf).
13. . <http://gruposdetrabajosefh.es/> [Internet]. 2011. Available from: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Certolizumab\\_HCABUENES\\_11\\_2011.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Certolizumab_HCABUENES_11_2011.pdf).
14. . New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority [Internet]. 2013. Available from: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/r/Remicadeinj.pdf>.
15. . Ozakidetza [Internet]. 2010.
16. Osakidetza. Informe de Evaluación - Golimumab 2013 [cited 2013 20 de noviembre de 2013]. Available from: <http://www.osakidetza.euskadi.net/r85->



[ckdrog02/es/contenidos/informacion/cevime\\_ambito\\_hospitalario/es\\_cevime/adjuntos/golimumab.pdf](http://ckdrog02/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/adjuntos/golimumab.pdf).

17. EMA. European Medicines Agency - Find medicine - Simponi 2013 [updated 23 de octubre de 2013; cited 2013 20 de noviembre de 2013]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human\\_med\\_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
18. INVIMA. Sistema de Trámites en Línea Bogotá 2013 [cited 2013 Septiembre]. Available from: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp).
19. Higgins JPT, Green S, Cochrane C. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008. xxi, 649 p. p.
20. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.
21. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2011 Jun;14(4):417-28. PubMed PMID: 21669366. Epub 2011/06/15. eng.
22. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordstrom DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. PLoS ONE. 2012;7(1).
23. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology International. 2011;31(11):1493-9.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
Abatacept	INVIMA 2012M- 0013707	Orencia	<b>Forma Farmacéutica:</b> Solución inyectable <b>Concentración :</b> 125mg/mL <b>Vía de administración:</b> Subcutánea <b>Presentación:</b> Jeringa prellena	<b>Artritis reumatoide (AR)</b> temprana del adulto: orencia® está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexato (MTX). Orencia® puede usarse en combinación con MTX. Artritis reumatoide del adulto Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de grado moderado a severo. Orencia® puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoide (dmards) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF)	BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.
	INVIMA 2007M- 0007186	Orencia	<b>Forma Farmacéutica:</b> Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable <b>Concentración :</b> 250mg/mL <b>Vía de administración:</b> Intravenosa <b>Presentación:</b> Frasco vial + Jeringa	Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de grado moderado a grave. Puede usarse como monoterapia o concomitantemente con medicamentos modificadores de la artritis reumatoidea (DMARD) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Orencia® está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexate (MTX). Orencia puede usarse en combinación con metotrexate (MTX).	BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
Adalimumab	INVIMA 2003M- 0002933	Humira	<p><b>Forma Farmacéutica:</b> Solución inyectable <b>Concentración :</b> 40mg/mL <b>Via de administración:</b> Subcutánea <b>Presentación:</b> Jeringa Prellena ó Vial</p>	Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (arme). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes FARME. Artritis psoriática. Y artritis temprana espondilitis anquilosante. Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa. Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolonica. Humira induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Humira reduce el riesgo de hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn. Artritis idiopática juvenil poliarticular, en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad	ABBVIE S.A.S.
Certolizumab	INVIMA 2011M- 0011827	Cimzia	<p><b>Forma Farmacéutica:</b> Solución inyectable <b>Concentración :</b> 200mg/mL <b>Via de administración:</b> Subcutánea <b>Presentación:</b> Jeringa Prellena</p>	Coadyuvante en el tratamiento de la artritis reumatoidea.	UCB PHARMA SA

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
Infliximab	INVIMA 2010 M- 14259-R1	Remicade	<p><b>Forma Farmacéutica:</b> Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable</p> <p><b>Concentración :</b> 100mg/mL</p> <p><b>Vía de administración:</b> Intravenosa</p> <p><b>Presentación:</b> Frasco vial</p>	<p>Enfermedad de Crohn: control de los síntomas y signos de la enfermedad de Crohn de moderada a severa, en pacientes adultos que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y en la enfermedad de Crohn fistulizante. Remicade está indicado para el tratamiento de enfermedad de Crohn activa severa, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, quienes no han respondido a terapia convencional incluyendo un corticoide, un inmuno- modulador y terapia nutricional primaria; quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones para tales terapias. Remicade ha sido estudiado solamente en combinación con terapia inmunosupresora convencional .colitis ulcerativa. Tratamiento de la colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la cicatrización de la remisión clínica, inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y reducción o retiro de corticosteroides, en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Remicade está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa, en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad, quienes han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticoides y 6-mercaptopurina o azatioprina, o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias. Medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoidea. Espondilitis anquilosante. Artritis psoriásica. Psoriasis moderada a severa como medicamento de como medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa.</p>	JANSSEN CILAG S.A.
Tocilizumab	INVIMA 2009M- 0009525	Actemra	<p><b>Forma Farmacéutica:</b> Solución inyectable</p> <p><b>Concentración :</b> 400mg/20mL</p> <p><b>Vía de administración:</b> Intravenosa</p> <p><b>Presentación:</b> Frasco vial</p>	<p>Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato. Tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (aijs) en pacientes de 2 años o más, como monoterapia o en combinación con metotrexato (mtx).</p>	F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
	INVIMA 2009M- 0009524	Actemra	<b>Forma Farmacéutica:</b> Solución inyectable <b>Concentración :</b> 80mg/4mL <b>Vía de administración:</b> Intravenosa <b>Presentación:</b> Frasco vial	Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato. Tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) en pacientes de 2 años o más, como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX).	F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD
	INVIMA 2009M- 0009790	Actemra	<b>Forma Farmacéutica:</b> Solución inyectable <b>Concentración :</b> 200mg/10mL <b>Vía de administración:</b> Intravenosa <b>Presentación:</b> Frasco vial	Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato. Tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (aijs) en pacientes de 2 años o más, como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX).	F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD

Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

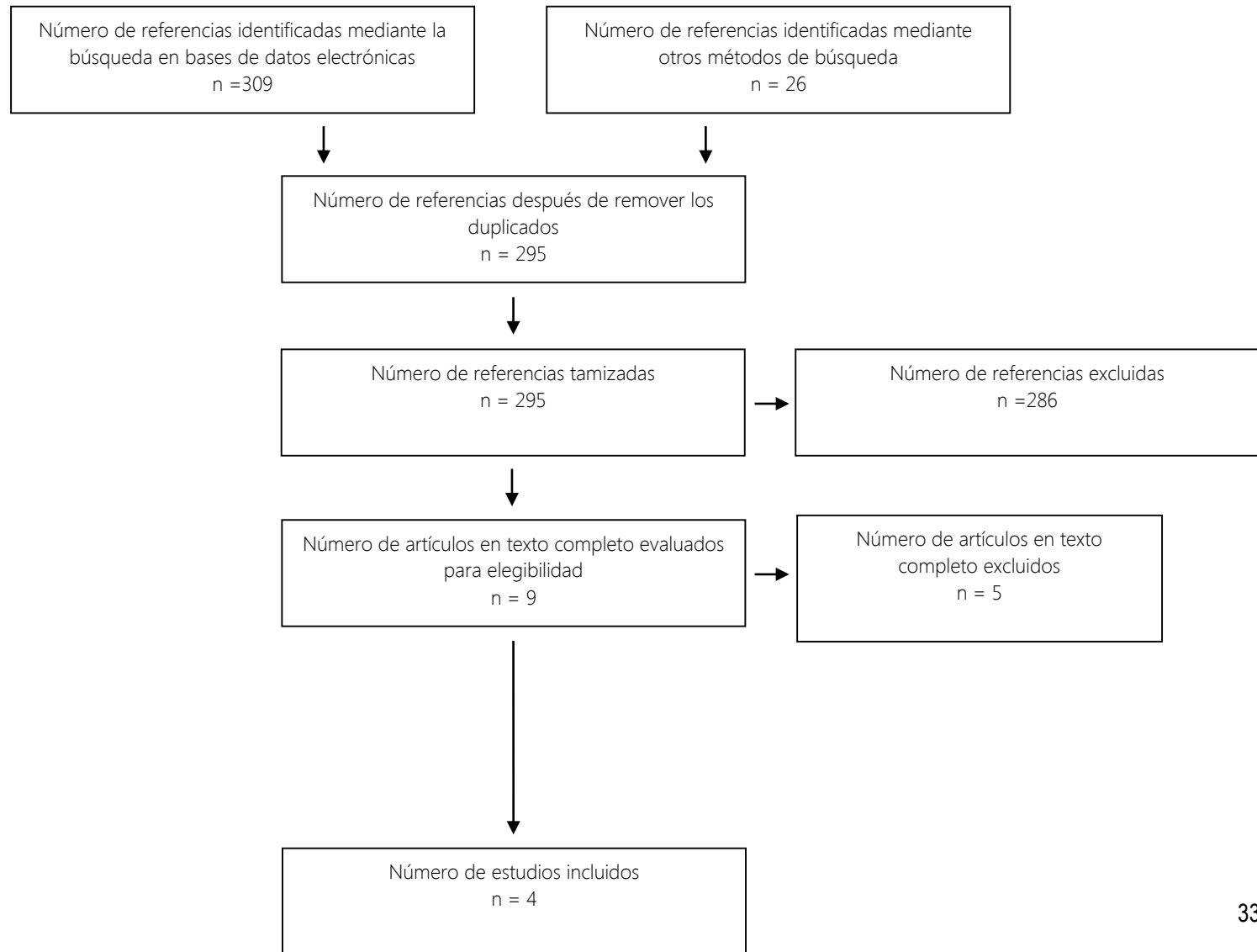
Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MEDLINE</li> <li>▪ MEDLINE In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations</li> <li>▪ MEDLINE Daily Update</li> </ul>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	27-08-2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Arthritis, Rheumatoid/ (101055) 2 (arthritis adj5 rheumatoid).tw. (75639) 3 or/1-2 (117372) 4 adalimumab.tw. (3708) 5 d2e7 antibody.tw. (0) 6 infliximab.tw. (7135) 7 monoclonal antibody ca2.tw. (23) 8 mab ca2.tw. (3) 9 tocilizumab.tw. (638) 10 monoclonal antibody MRA.tw. (3) 11 abatacept.tw. (727) 12 ctla 4.tw. (3850) 13 cytotoxic t lymphocyte associated antigen 4 immunoglobulin.tw. (38) 14 lea29y.tw. (35) 15 certolizumab pegol.tw. (312) 16 certolizumab.tw. (434) 17 CDP 870 (4) (17) 18 golimumab.tw. (231) 19 or/4-18 (14089) 20 etanercept.tw. (4389) 21 (tn? adj5 receptor adj5 fusion adj5 protein).tw. (187) 22 "tnr 001".tw. (2) 23 rituximab.tw. (9444) 24 CD20 antibody rituximab.tw. (337) 25 or/20-24 (13712) 26 3 and 19 and 25 (1417) 27 limit 26 to "reviews (maximizes specificity)" (136) 28 limit 27 to last 3 years (69)
# de referencias identificadas	69
# de referencias sin duplicados	46

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	30-08-2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 'rheumatoid arthritis'/exp (144,554)            #2 'rheumatoid arthritis':ab,ti (100,260)            #3 'arthritis deformans':ab,ti (71)            #4 (beauvais NEAR/5 disease):ab,ti (1)            #5 polyarthritis:ab,ti (10,331)            #6 (chronic NEAR/5 progressive):ab,ti AND arthritis:ab,ti (342)            #7 (chronic NEAR/5 rheumatoid):ab,ti AND arthritis:ab,ti (4,153)            #8 (inflammatory NEAR/5 arthritis):ab,ti (10,429)            #9 rheumarthritis:ab,ti (5)            #10 (rheumatic NEAR/5 arthritis):ab,ti (1,889)            #11 rheumatism:ab,ti (10,491)            #12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (172,319)            #13 'adalimumab'/exp (12,854)            #14 adalimumab:ab,ti (5,405)            #15 'infliximab'/exp (26,161)            #16 infliximab:ab,ti (11,166)            #17 'tocilizumab'/exp (2,769)            #18 tocilizumab:ab,ti (1,367)            #19 'abatacept'/exp (3,451)            #20 abatacept:ab,ti (1,127)            #21 'certolizumab pegol'/exp (2,342)            #22 certolizumab AND pegol:ab,ti (579)            #23 'golimumab'/exp (1,547)            #24 golimumab:ab,ti (616)            #25 'etanercept'/exp (16,769)            #26 etanercept:ab,ti(6,322)            #27 'rituximab'/exp (33,970)            #28 rituximab:ab,ti (816,350)            #29 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 (69,474)            #30 #12 AND #29 (16,749)            #31 #12 AND #29 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py (269)</p>
# de referencias identificadas	269
# de referencias sin duplicados	259

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick</a>
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	27-08-2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees (4031) #2 rheumatoid arthritis (6089) #3 arthritis deformans:ab,ti (10) #4 (beauvais near/5 disease):ab,ti (0) #5 polyarthritis:ab,ti (169) #6 (chronic near/5 progressive):ab,ti and arthritis:ab,ti (10) #7 (chronic near/5 rheumatoid):ab,ti and arthritis:ab,ti (117) #8 (inflammatory near/5 arthritis):ab,ti (169) #9 rheumathritis:ab,ti (0) #10 (rheumatic near/5 arthritis):ab,ti (53) #11 rheumatism:ab,ti (279) #12 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 (6494) #13 adalimumab:ab,ti (275) #14 infliximab:ab,ti (545) #15 abatacept:ab,ti (84) #16 certolizumab and pegol:ab,ti (47) #17 golimumab:ab,ti (48) #18 etanercept:ab,ti (456) #19 rituximab:ab,ti (684) #20 #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 (1956) #21 #12 and #20 (532) #22 #21 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews(27)
# de referencias identificadas	27
# de referencias sin duplicados	14



Anexo 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



#### Anexo 4. Listado de estudios incluidos.

1. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordstrom DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. PLoS ONE. 2012;7(1).
2. Bergman GJD, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2010; 39(6):425-41.
3. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-Del Rey E, Marquez-Fernandez E, Ramos-Baez JJ. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2012; 37(3):301-7.
4. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology International. 2011; 31(11):1493-9.

#### Anexo 5. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

1. Hadjinicolaou A, Bhagat S, Ostor A. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases—a systematic literature review Arthritis and Rheumatism. 2010; 62: 395.
2. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2010; 39(5):327-46.
3. Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: A network meta-analysis. Arthritis Research and Therapy. 2011; 13(6).
4. Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, Fautrel B, et al. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis Canada: Departement de Rhumatologie, Hopital Lapeyronie, 371 avenue du Doyen G. Giraud, Montpellier cedex 5, France.; 2011 [cited 38 7501984, jwx]. 5:[835-45].
5. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an

inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: A meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70(2):266-71.

5. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview England: Department of Medicine, Birmingham VA Medical Center, Faculty Office Tower 805B, 510 20th Street South, Birmingham, USA, AL 35294.; 2011 [100909747]. 2 [CD008794]. Available from:

Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Aaltonen 2012	Lee 2011
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> <li>La pregunta de investigación.</li> <li>Los criterios de inclusión.</li> </ul>	SI	SI
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? <ul style="list-style-type: none"> <li>Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos.</li> <li>Un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.</li> </ul>	SI	SI
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? <ul style="list-style-type: none"> <li>La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas.</li> <li>El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE).</li> <li>Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados.</li> <li>Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.</li> </ul>	SI	SI
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? <ul style="list-style-type: none"> <li>Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación.</li> <li>Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.</li> </ul>	SI	NO
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? <ul style="list-style-type: none"> <li>Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.</li> </ul>	SI	SI
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? <ul style="list-style-type: none"> <li>Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces.</li> <li>Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.</li> </ul>	NO	SI
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? <ul style="list-style-type: none"> <li>Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión).</li> <li>Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.</li> </ul>	SI	SI

Criterio	Aaltonen 2012	Lee 2011
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? <ul style="list-style-type: none"> <li>Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I<sup>2</sup>).</li> <li>Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).</li> </ul>	SI	SI
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? <ul style="list-style-type: none"> <li>La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).</li> </ul>	NO	SI
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? <ul style="list-style-type: none"> <li>Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.</li> </ul>	SI	SI
<b>Calidad global†</b>	<b>9 (alta)</b>	<b>10 (alta)</b>

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

\* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 7. Calidad de los meta-análisis en red incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).

	Criterios	Bergman 2010	Gallego-Galisteo 2012
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si	Si
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descripción de los criterios de elegibilidad</li> <li>▪ Fuentes de información</li> <li>▪ Estrategias de búsqueda</li> <li>▪ Proceso de selección de los estudios</li> <li>▪ Extracción de datos</li> <li>▪ Evaluación de la calidad de los estudios incluidos</li> </ul>	Si	Si
	¿Las medidas de resultados son descritas?	Si	Si
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descripción de los métodos de análisis/modelos</li> <li>▪ Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia</li> <li>▪ Marco de análisis</li> </ul>	Si	Si
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	No	No
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia? ¿Datos de estudios individuales? ¿Red de estudios?	Si	Si
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo? ¿Los modelos competidores son comparables?	Si	Si
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Si	Si
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	No	No
Discusión	¿La discusión incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descripción/resumen de los hallazgos principales</li> <li>▪ Validez interna del análisis</li> <li>▪ Validez externa</li> <li>▪ Implicaciones de los resultados para la población blanco</li> </ul>	Si	Si
Calidad global		8/10 Alta calidad	8/10 Alta calidad

\* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Anexo 8. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

	Aaltonen 2012	Lee 2011
Tipo de revisión	Sistemática	Sistemática
Población	Pacientes con	
Subgrupos	No	No
Comparaciones (intervención versus comparador)	Anti-TNF versus control Anti-TNF + metrotexato versus metrotexato Anti-TNF en monoterapia versus metrotexato Anti-TNF en monoterapia versus placebo Altas dosis de anti-TNF versus dosis normales	Rituximab más metrotexato versus placebo más metrotexato
Desenlaces (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento)	Mejoría en la escala a los 3, 6 y 12 meses, Riesgo Relativo (RR) en ACR 20, ACR 50, ACR 70.	Desenlace de efectividad primario: proporción de pacientes que alcanzaron respuesta a ACR 50. Desenlace de seguridad primario: proporción de pacientes que presentan al menos un evento adverso serio.
Número de estudios, diseño y pacientes incluidos	Veintiséis ensayos clínicos aleatorizados, 9862 pacientes.	Tres ensayos clínicos aleatorizados, 938 pacientes.
Bases de datos consultadas	Medline, CLIB, CENTRAL, DARE, NHS Economic Evaluation, Cochrane Methodology Register, SCOPUS, ISI Web, clinicaltrials.gov.co	Medline, CENTRAL,
Fuentes de literatura gris	Reportan búsqueda manual para estudios no publicados.	Reportan que se realizó una búsqueda manual
Fecha de búsqueda	No reportado	Diciembre de 2009
Rango de fecha de búsqueda	No reportado	No reportada
Restricciones de lenguaje	No reportado	No reportado
Otros límites empleados	No reportado	No reportado
Calidad de los estudios incluidos	Buena	Realizada con la Escala de Jadad
Fuentes de financiación	No reportado	Korea Health Care Technology R&D Project, Ministry of Health,
Conclusiones	No existe ninguna sustancia individual mejor que las otras en efectividad, los resultados de seguridad sugieren que el etanercept puede ser la alternativa más segura.	Para los pacientes tratados con rituximab, la incidencia de eventos adversos no fue mayor que en aquellos tratados con placebo.