

Autores:

Ana Ortiz García / Miguel Ángel Abad Hernández

Pregunta a responder:

¿Cuál es la tasa de recaídas en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento biológico que han alcanzado la remisión de la actividad cuando se reduce la dosis de terapia biológica?.

1.- Metodología:

1.1.- Criterios de inclusión y exclusión de estudios:

1.1.1.- Criterios de inclusión

Se seleccionaron aquellos estudios que cumplieran con las siguientes características:

Pacientes: pacientes adultos, mayores de 18 años, diagnosticados de AR en remisión o con bajo grado de actividad (o *minimal disease activity*) de la enfermedad tras tratamiento con TB.

Intervención: reducción de la dosis de la TB (excepto RTX)

Comparador: mantenimiento de dosis habitual de TB o sin comparación.

Diseño:

- Revisión sistemática de ensayos clínicos (RS)
- Metaanálisis
- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)
- Cohortes
- Casos controles
- Estudios descriptivos

Medidas de resultado de eficacia:

- Recaídas o pérdida de objetivo terapéutico
- Duración de la remisión clínica
- Tiempo hasta recaída (necesidad de aumento de la dosis de TB, necesidad de iniciar una nueva TB, necesidad de tratamiento con corticoides).

Definiciones:

Remisión: DAS28 < 2.6 y SDAI < 5

Baja actividad clínica: DAS28 < 3.2 y SDAI < 11

1.1.2.- Criterios de exclusión

Estudios que no se ajustaron a los componentes del PICO por el tamaño de la muestra, las características de los pacientes, la intervención, el comparador, el diseño del estudio o el desenlace.

Inicialmente se planteó excluir resúmenes, revisiones narrativas, cartas, editoriales y cualquier tipo de estudio no publicado.

En caso de que existieran estudios con otros índices clínicos no recogidos en los anteriores, se recogieron aquellos índices clínicos o cuestionarios de calidad de vida documentados en el estudio.

1.2.- Estrategia de búsqueda para los estudios de eficacia

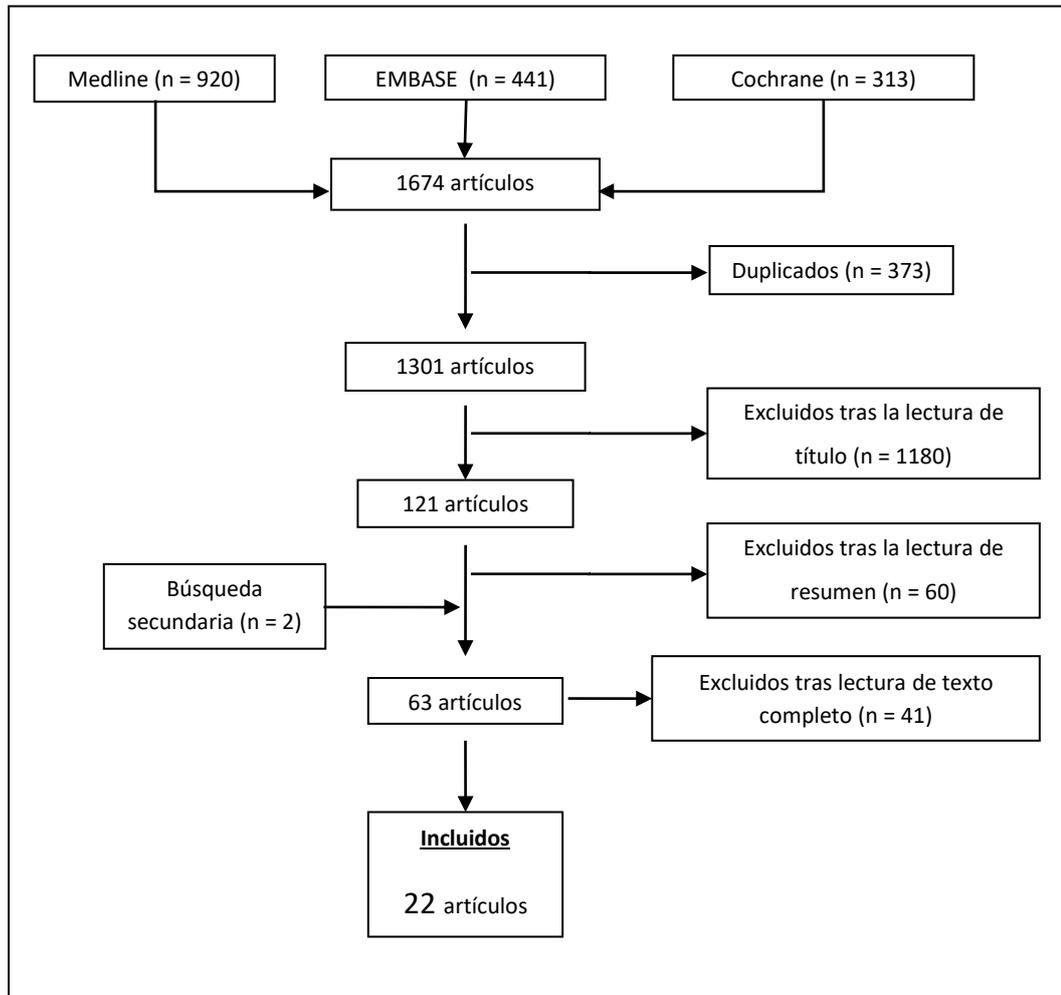
Para esta revisión se evaluaron las siguientes bases de datos bibliográficas:

- Medline: desde el 1 de enero de 2013 hasta el 10 de julio de 2015.
- Embase: desde el 1 de enero de 2013 hasta el 10 de julio de 2015
- Cochrane Central: desde su inicio hasta el 10 de junio de 2015.

Se diseñó la estrategia de búsqueda que se incluye en el ANEXO 1.

Se realizó una búsqueda manual en la bibliografía de todos los artículos incluidos en la revisión.

1.3.- Flujo de artículos:



1.4.- Selección de estudios y evaluación de la calidad

La búsqueda y la selección de estudios para la revisión fueron realizadas por dos revisores (MAAH y AOG) en cuatro pasos:

- Selección tras la lectura de títulos.
- Selección tras la lectura de resúmenes de los seleccionados tras la lectura de títulos.
- Recopilación del texto completo de los estudios seleccionados tras la lectura de resúmenes, evaluación de los mismos y exclusión de aquellos que no cumplieran los criterios de inclusión
- Evaluación del texto completo de los artículos finalmente seleccionados.

Las dudas durante el proceso de selección fueron contrastadas entre los revisores y decididas por consenso.

Para evaluar el nivel de evidencia se utilizó la modificación de los niveles de evidencia del Centro Oxford de Medicina basada en la evidencia (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>) y los niveles de evidencia científica y grados de recomendación SIGN.

De las 1674 citas iniciales se eliminaron las duplicadas en las tres bases de datos (373), quedando un total de 1301 citas. Se excluyeron 1180 tras la lectura de títulos y, las 121 citas seleccionadas, se redujeron a 61, al eliminar 60 tras la lectura de resúmenes a las que se añadieron las 2 encontradas en búsqueda secundaria. De estas 63 citas restantes finalmente se incluyeron 22 en la revisión tras la lectura del texto completo de todas ellas.

De estas 22 citas, 8 hacen referencia a ETA y corresponden a un total de 6 estudios. De ellos 4 son estudios randomizados (**Emery 2014 – 1 y 2013-3, Pavelka 2014, Raffeiner 2015, Smolen 2013 y van Vollenhoven 2015**), 1 es una cohorte prospectiva (**Raffeiner 2013**) y 1 es un estudio retrospectivo (**Borrás-Blasco 2014 – 1**). En el caso de los ensayos randomizados, sólo uno de ellos (**Raffeiner 2015**) está diseñado para comparar dosis estándar con dosis optimizadas de ETA. En los demás casos, se analizan datos de ambas dosis pero el diseño no está dirigido exactamente a contestar a la pregunta en revisión.

Una de las citas hacen referencia a ADA (**Borrás-Blasco 2014 – 2**) y es una comunicación a un Congreso de un estudio retrospectivo.

Tres de las citas (**Fautrel 2015, van Herwaarden 2015 y Galloway 2015**) estudian ADA y ETA y son ensayos randomizados con diseño adecuado para la pregunta en revisión.

En tres de los artículos seleccionados se reportan datos conjuntos de ADA, ETA e IFX. Dos de los artículos (**de la Torre 2013 y 2014**) son sobre el mismo estudio, transversal y sin intervención y en el tercer artículo (**Ramírez-Herraiz 2013**) se comunican los resultados de un estudio retrospectivo.

En el artículo de **Marks 2015**, se describe un estudio de práctica clínica habitual sobre todos los anti-TNF disponibles.

Dos citas hacen referencia a TCZ, ambas estudios observacionales, uno prospectivo (**Epis 2015**) y otro retrospectivo (**van Herwaarden 2014**).

Sobre ABA hay un solo estudio (**Westhovens 2015**), randomizado y subestudio del AGREE, de aceptable calidad y adecuado para responder a la pregunta en revisión.

Finalmente tres artículos, uno abierto y randomizado (**Haschka 2015**) y otros dos transversales (**Inciarte-Mundo 2014 y Maneiro 2014**) analizan la optimización de fármacos biológicos dirigidos contra distintas dianas terapéuticas.

ESTUDIOS EXCLUIDOS: ANEXO 2

ABREVIATURAS: ANEXO 3

2. Resultados:

Con el objetivo de facilitar la lectura del informe y su comprensión, se ha ordenado la información de la siguiente manera:

- Por fármacos
- Dentro de cada fármaco, por estudio.

Se ha dado prioridad a la publicación que aporta la mayor información metodológica del estudio ordenando el resto de artículos por orden alfabético del apellido del primer autor y cronológico.

Por lo tanto se ha cambiado la forma de presentación habitual del informe en la que los artículos revisados se colocan por orden alfabético / cronológico.

En la tabla de evidencia se han hecho apartados por fármaco y, dentro de ellos, los artículos se han ordenado por orden alfabético del primer apellido del autor y orden cronológico para facilitar su localización.

ANTI-TNF

ETANERCEPT

ESTUDIO PRIZE

Emery P. 2014 - 1

Estudio PRIZE (The three-phase Productivity and Remission in a Randomized Controlled Trial of Etanercept vs Standard of Care in Early Arthritis).
NCT00913458

- **Objetivo del estudio:** evaluar la eficacia de ETA + MTX en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con AR precoz moderada-severa y determinar el efecto de la reducción o suspensión del tratamiento.
- **Diseño del estudio:**
 - tiene tres fases
 - Fase 1: 52 semanas; abierta; tratamiento con MTX + ETA
 - Fase 2: 39 semanas; randomizado; doble ciego; tres ramas.
 - Fase 3: 26 semanas; sin tratamiento; se mantiene doble ciego.
 - Participan 57 centros en Europa y Asia
- **Periodo de realización:**
 - Del 20 de octubre de 2009 al 17 de diciembre de 2012
 - 117 semanas de duración total:
 - Fase1: 52 s
 - Fase 2: 39 s
 - Fase 3: 26 s
- **Población:** Pacientes adultos con AR con actividad moderada-severa (DAS28 > 3.2), inicio de los síntomas en los 12 meses previos, no tratamiento previo con MTX ni biológicos y en activo profesionalmente.
 - Si otros FAMES se hacía período de lavado
 - Se permitían corticoides (≤ 10 mg/día) estables las cuatro semanas previas a la inclusión y hasta la semana 26.

- Fase 2: Pacientes con respuesta en la fase 1 ($DAS28 \leq 3.2$ en la semana 39 y < 2.6 en la 52).
- Fase 3: Pacientes con respuesta en la fase 2 ($DAS28 \leq 3.2$)
- **Intervenciones:**
 - Fase 1:
 - ETA (50 mg/semana) + MTX (de 10 a 25 mg/semana en 8 semanas)
 - Fase 2:
 - Intervención (ETA25): ETA (25 mg/semana) + MTX.
 - Control: PBO + MTX (MTX) / PBO + PBO (PBO)
 - Fase 3:
 - Suspensión del tratamiento.
 - **Variables de desenlace:**
 - Variable principal: porcentaje de pacientes en remisión mantenida $DAS28$ ($DAS28 < 2.6$ en semanas 24 y 39 de la fase doble ciego y no corticoides entre semanas 52 y 64)
 - Variables secundarias:
 - Remisión $DAS28$ ($DAX28 < 2.6$)
 - Remisión booleana ACR/EULAR
 - LDA ($DAS28 \leq 3.2$)
 - Respuestas ACR20, 50, 70 y 90.
 - Cambios respecto a $DAS28$ basal
 - HAQ normal (≤ 0.5)
 - $mTSS \leq 0.5$ respecto a basal de la fase 2 (un único observador).
 - **Valoraciones:**
 - No se aporta la frecuencia de las evaluaciones
 - **Metodología:**
 - Se exponen aspectos éticos.
 - No se describe método de randomización ni doble ciego.
 - Análisis por intención de tratar.
 - LOCF
 - **Resultados**
 - $n = 306$
 - 222 completan la semana 52 de la fase 1
 - 198 se incluyen en la fase 2.
 - 193 se randomizan en la fase 2.
 - 63 ETA25
 - 65 MTX
 - 65 PBO
 - 131 completan la fase 3.
 - Tiempo de evolución de la enfermedad entre 6.5 y 7.1 años en las distintas fases y grupos.
 - Características basales similares salvo
 - tratamiento con esteroides en la fase 2
 - factor reumatoide en la fase 3
 - Se describen las pérdidas.

Realmente todos los datos reportados comparan ETA25 con MTX y con PBO y lo único que interesaría sería la evolución de los ETA25

	ETA25	MTX	PBO	p ETA/MTX	p ETA/PBO
DAS28 < 2.6 s 24 y 39 + no gc (n/N/%)	-/-/63	-/-/40	-/-/23	0.009	< 0.001
Remisión DAS28 (n/N/%)	50/63/79	35/65/54	25/65/38		
Remisión booleana ACR/EULAR	42/62/68	29/63/46	14/62/23		
LDA	56/63/89	45/65/69	30/65/46		
HAQ normal	49/63/78	47/65/72	29/65/45		< 0.001
ACR20	56/63/--	48/63/--	30/65/--		
ACR50	49/63/--	45/63/--	29/65/--		
ACR70	45/63/--	39/63/--	24/65/--		
ACR90	31/63/--	19/63/--	12/65/--		
Δ TSSm	0.1 \pm 0.1	-0.0 \pm 0.2	0.4 \pm 0.2		
Δ TSSm (erosiones)	-0.0 \pm 0.1	-0.0 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1		
Δ TSSm (pinzamiento)	0.1 \pm 0.1	0.0 \pm 0.1	0.1 \pm 0.1		

Se aportan datos de DAS28 medio que es menor y estadísticamente significativo en el grupo ETA pero siempre comparado con MTX y PBO, en las semanas 12, 24 y 39 (p = 0.003, 0.01 y 0.008 respecto a MTX respectivamente y < 0.001 respecto a placebo).

- **Conclusión autores**

- Tras la inducción de remisión o LDA, con tratamiento precoz y agresivo, la reducción o suspensión del biológico puede ser razonable en algunos pacientes sobre todo los que han alcanzado remisión según los criterios de remisión booleana ACR-EULAR
- No hay progresión radiográfica significativa.
- Reconocen limitaciones
 - La fase inicial abierta, aunque tienen resultados similares a los de otros estudios randomizados
 - Los pacientes no han recibido tratamiento previo por lo que los resultados no son extrapolables a pacientes tratados previamente.
 - El estudio tiene unos tiempos por lo que los resultados no son generalizables fuera de este contexto temporal.

- **Comentario**

- Es un estudio financiado por Pfizer
- Realmente y tal y como discuten los autores, el estudio está dirigido a analizar si el tratamiento biológico sigue siendo efectivo tras la reducción o suspensión en pacientes que han respondido inicialmente. En realidad es un estudio de suspensión ya que, aunque mantienen una rama de optimización no mantienen una rama de dosis estándar. El análisis fundamental está dirigido a comparar la evolución de los pacientes con reducción de dosis frente a suspensión de ETA pero dicho análisis no responde a la pregunta en revisión por lo que se seleccionan sólo los datos de evolución del grupo con optimización de dosis.

- **SIGN Checklist**
- 1.1 Si
- 1.2 Sí
- 1.3 No se puede saber (no especifican el método de randomización)
- 1.4 Si (aunque no especifican el método)
- 1.5 Si
- 1.6 Sí
- 1.7 Si
- 1.8 Sí
- 1.9 Si
- 1.10 No se puede saber (no se aportan datos individuales de los centros).

- 2.1 Calidad alta
- 2.2 Si
- 2.3 Si

- Jadad 3

- Nivel de evidencia:
 - o SIGN: 1+.
 - o Oxford 1b.

Pero en realidad el diseño está dirigido a comparar dosis optimizada con suspensión, no dosis optimizada con dosis estándar que es la pregunta en revisión.

Emery P. 2013 – 3

Es un resumen al Congreso EULAR 2013
Estudio PRIZE (ver Emery P. 2014 - 1)

- **Objetivo del estudio:** analizar los PROs en la fase 2.
- **Diseño del estudio, período de realización, población, intervenciones, valoraciones:** ver Emery P. 2014 – 1.
- **Variables de desenlace:**
 - o HAQ
 - o EQ-5D
 - o Forma abreviada del P/MCS
 - o FACIT de fatiga
 - o WPAI para AR
 - o WIS para AR
- **Resultados**
 - o n = 193
 - o No se reporta la duración de la enfermedad.

El resumen aporta datos:

- o De evolución de cada grupo (son los únicos que nos sirven para esta revisión).

- De comparación del grupo de optimización con el de MTX
- De comparación del grupo de optimización con el de PBO
- De comparación del grupo de MTX con el de PBO

Grupo ETA + MTX

	Semana 52	LOCF
	%	%/ Δ respecto a basal fase 2
Mejoría del HAQ ≥ 0.22	82	80.3 / -1.7
Mejoría del EQ-5D ≥ 0.05	83.3	76.2 / -7.1
Mejoría del SF-36 físico ≥ 5	86.7	79.4 / -7.3
Mejoría del SF-36 mental ≥ 5	58.3	58.7 / +0.4
Bajo riesgo WIS ≤ 9	94.1	85.7 / -8.4

- **Conclusión autores**

- ETA25 + MTX tiene un impacto favorable en los PROs comparado con placebo con mayor mantenimiento del efecto desde la situación basal.

- **Comentario**

- Es un estudio financiado por Pfizer
- El análisis fundamental está dirigido a comparar la evolución de los pacientes con reducción de dosis frente a suspensión de ETA pero dicho análisis no responde a la pregunta en revisión por lo que se seleccionan sólo los datos de evolución del grupo con optimización de dosis.

- **SIGN Checklist**

Aplico las escalas sobre el artículo Emery P. 2014 – 1 ya que es el mismo estudio y dispongo de más datos en cuanto a metodología que en el resumen

- 1.1 Sí
- 1.2 Sí
- 1.3 No se puede saber (no especifican el método de randomización)
- 1.4 Sí (aunque no especifican el método)
- 1.5 Sí
- 1.6 Sí
- 1.7 Sí
- 1.8 Sí
- 1.9 Sí
- 1.10 No se puede saber (no se aportan datos individuales de los centros).

- 2.1 Calidad alta
- 2.2 Sí
- 2.3 Sí

- Jadad 3

- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 1+.
 - Oxford: 1b.

Pero en realidad el diseño está dirigido a comparar dosis optimizada con suspensión, no dosis optimizada con dosis estándar que es la pregunta en revisión y además es un resumen a un congreso.

Emery P. 2013 – 1 y 2: son resúmenes a los Congresos EULAR y ACR 2013 y aportan resultados del estudio PRIZE cuya publicación completa está incluida en esta revisión (Emery P 2014 – 1 y **2014 – 2:** es un resumen al Congreso EULAR 2014 y aporta resultados sobre variables no de interés para esta revisión.

ESTUDIO PRESERVE

Smolen JS. 2013

- Estudio PRESERVE (A Prospective, Randomized Etanercept Study to Evaluate Reduced Dose Etanercept Combined with MTX versus Full Dose Etanercept combined with MTX versus MTX alone for Efectiveness and Radiographic Endpoints in a Moderate Rheumatoid Arthritis Population)
- NCT00565409

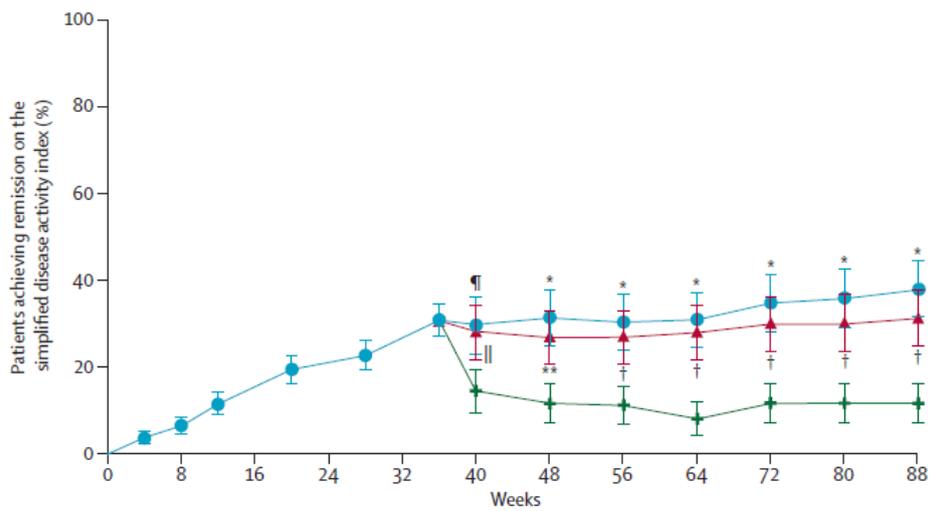
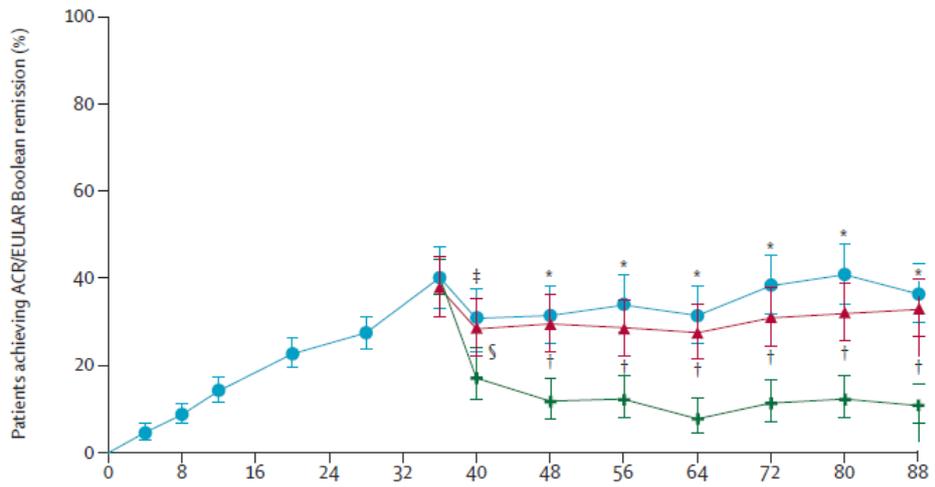
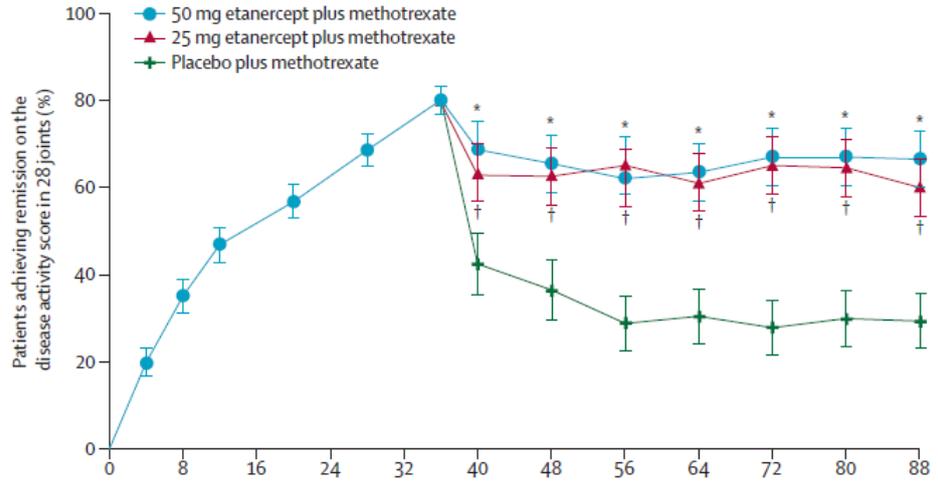
- **Objetivo del estudio:** Evaluar si la respuesta al tratamiento con dosis convencionales de ETA con MTX en pacientes adultos con AR moderadamente activa a pesar de tratamiento con MTX se puede mantener cuando se reducen las dosis o se suspende ETA.
- **Diseño del estudio:**
 - o Estudio randomizado, controlado y doble ciego.
 - o Dos fases:
 - o Una primera abierta
 - o Una segunda randomizada
 - o Participan 80 centros de Europa, Latinoamérica, Asia y Australia.
- **Periodo de realización:**
- **Población:**
 - o Fase 1: pacientes entre 18 y 70 años con AR moderadamente activa ($3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$ a pesar de tratamiento con MTX.
Dosis estable de MTX 15 – 25 mg/semana, 8 semanas antes
No se permiten otros FAMES
Prednisona ≤ 10 mg estable los 14 días previos.
 - o Fase 2: alcanzar LDA ($\text{DAS28} \leq 3.2$ de la semana 12 a la 36) tras completar la fase 1 (36 semanas).
- No se permitió:
 - cambio de dosis de AINEs o prednisona (> 10 mg/día) en los 14 días previos a la randomización.
 - Cambio de dosis de MTX en las 8 semanas previas a la randomización salvo por EA.
- **Intervenciones:**
 - o Intervención: ETA 25 mg /semana (ETA25) + MTX / PBO + MTX
 - o Control: ETA 50 mg / semana (ETA50) + MTX.

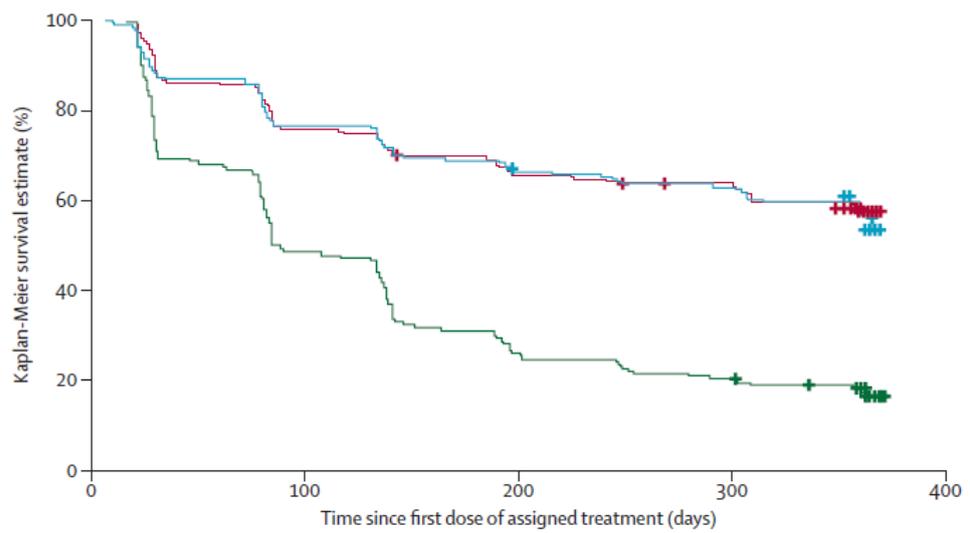
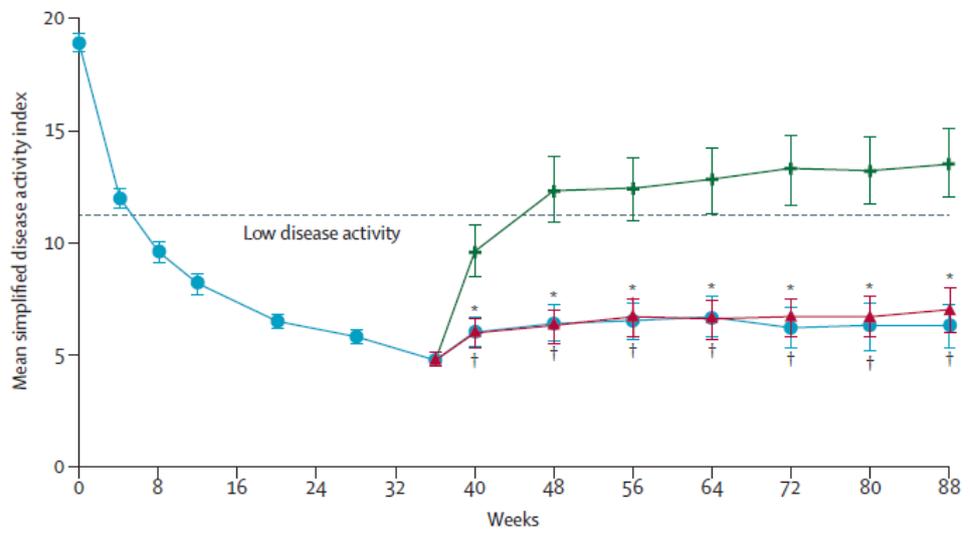
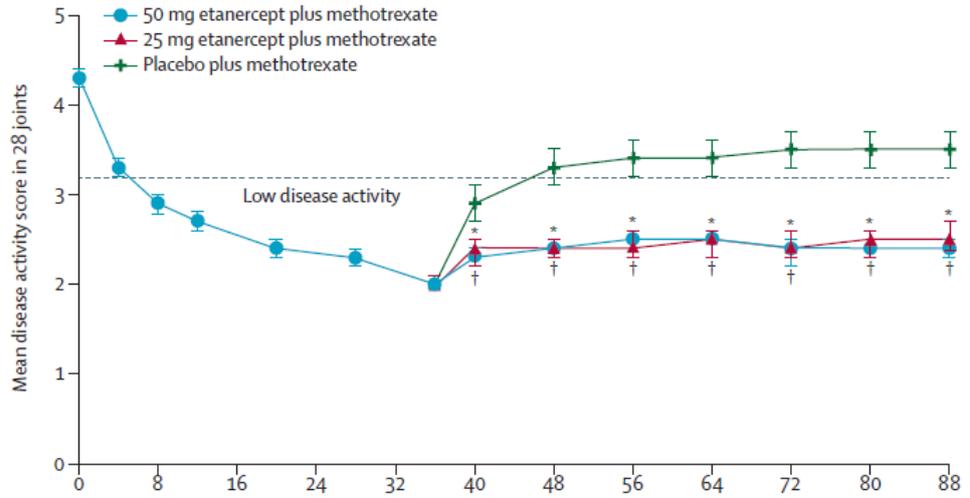
- **VARIABLES DE DESENLACE:**
 - Variable primaria: proporción de pacientes con LDA ($DAS28 \leq 3.2$) en la semana 88 en los pacientes ETA50 y PBO.
 - Variable primaria condicional (si se cumplía la primaria): proporción de pacientes ETA25 que alcanzan LDA.
 - Variable añadida pos hoc: remisión booleana según ACR y EULAR ($NAD \leq 1$; $NAI \leq 1$; $PCR \leq 1$ mg/dl; valoración global por el enfermo ≤ 1 (de 0 a 10)
 - Otras variables:
 - Proporción de pacientes con
 - LDA según SDAI (≤ 11)
 - ACR20, 50 y 70.
 - Respuesta EULAR buena o moderada.
 - HAQ normal (≤ 0.5)
 - Evolución radiológica (TSS modificado; dos evaluadores; mínima diferencia detectable: 2 unidades/año)
 - No progresión (≤ 0.5 unidades / año)
- **VALORACIONES:**
 - No se describe la periodicidad de las evaluaciones clínicas.
 - Valoración radiológica basal, en las semanas 36 y 88 y en el momento de salida del ensayo entre las semanas 40 y 88.
- **OTRA METODOLOGÍA:**
 - Se describen aspectos éticos
 - Describen método de randomización y ciego
 - Se calcula el tamaño muestral.
 - Análisis estadístico por intención de tratar.
 - Se describen exhaustivamente los métodos estadísticos empleados.
- **RESULTADOS**
 - Muestra
 - Inicialmente 834 pacientes.
 - Elegibles para la segunda fase: 604
 - 202: ETA50
 - 202: ETA25
 - 200: PBO
 - Pérdidas :
 - 77 en la fase abierta:
 - 22 por ineficacia
 - 18 por EA
 - 14 por violación de protocolo
 - 1 por pérdida de seguimiento
 - 1 por muerte
 - 21 por otros
 - 107 en la fase randomizada:
 - 58 por ineficacia

- 16 por EA
 - 10 por violación de protocolo
 - 2 por pérdida de seguimiento
 - 2 por muerte
 - 19 por otros
-
- Características basales similares en los tres grupos tanto en la fase abierta como randomizada.
 - Tiempo medio de evolución: 6.9 ± 7 años
 - Con respecto a las diferencias entre los grupos ETA50 y ETA25 se aportan pocos datos numéricos.
 - En el apartado de resultados hay varios comentarios con respecto a la comparación entre estos grupos:
 - Los grupos con ETA mostraron patrones similares de pérdida de respuesta.

Sin embargo no se aportan datos numéricos de estas diferencias ni significaciones estadísticas por lo que se aportan para esta revisión tablas y figuras de resultados para su valoración.

	Placebo plus methotrexate (n=200)	50 mg etanercept plus methotrexate (n=202)	25 mg etanercept pl methotrexate (n=202)
Clinical and functional endpoints			
DAS28 low disease activity (≤ 3.2)	84/197 (42.6%)	166/201 (82.6%)	159/201 (79.1)
DAS28 remission (< 2.6)	58/197 (29.4%)	134/201 (66.7%)	121/201 (60.2)
Low disease activity on simplified disease activity index (≤ 11)	107/197 (54.3%)	168/201 (83.6%)	165/201 (82.1)
Remission on simplified disease activity index (≤ 3.3 ; ACR/EULAR index-based remission)	23/197 (11.7%)	76/201 (37.8%)	63/201 (31.3)
ACR/EULAR Boolean remission	21/197 (10.7%)	73/201 (36.3%)	66/201 (32.8)
ACR20	96/197 (48.7%)	151/200 (75.5%)	150/201 (74.6)
ACR50	51/197 (25.9%)	125/200 (62.5%)	115/201 (57.2)
ACR70	22/197 (11.2%)	71/200 (35.5%)	63/201 (31.3)
EULAR good or moderate response	122/197 (61.9%)	181/200 (90.5%)	177/201 (88.1)
Normal health assessment questionnaire disability index (≤ 0.5)	82/197 (41.6%)	120/201 (59.7%)	107/201 (53.2)
Total improvement on health assessment questionnaire disability index ≥ 0.22	100/196 (51.0%)	144/199 (72.4%)	145/200 (72.5)
Clinical outcomes			
DAS28	3.5 (1.4)	2.4 (1.0)	2.5 (1.1)
Simplified disease activity index	13.5 (11.3)	6.3 (6.8)	7.0 (7.2)
Clinical disease activity index	12.7 (11.0)	5.6 (6.6)	6.3 (7.0)
Tender joint count (0-28 scale)	3.8 (4.7)	1.4 (3.0)	1.4 (2.4)
Swollen joint count (0-28 scale)	2.5 (3.6)	0.8 (1.8)	1.0 (2.4)
Duration of morning stiffness (min)	132.4 (316.9)	62.3 (226.5)	48.0 (153.9)
C-reactive protein (mg/L)	10.2 (14.6)	7.0 (10.2)	6.7 (7.7)
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	21.0 (19.3)	14.0 (10.0)	14.5 (11.7)
Physician global assessment (0-10 scale)	2.8 (2.2)	1.3 (1.5)	1.5 (1.6)
Patient global assessment (0-10 scale)	3.7 (2.4)	2.1 (1.8)	2.4 (2.0)
General health visual analogue scales (0-100 mm)	31.7 (23.3)	18.1 (18.9)	20.6 (19.6)
Pain visual analogue scales (0-100 mm)	32.3 (24.6)	16.9 (18.3)	19.7 (20.5)
Patient-reported outcomes			
Total health assessment questionnaire disability index (0-3 scale*)	0.8 (0.6)	0.5 (0.5)	0.6 (0.5)
EuroQol-5 total index (0-1 scale†)	0.7 (0.3)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)
Medical outcomes study sleep scale problem I index (0-100 scale‡)	31.1 (20.6)	23.7 (16.9)	24.6 (17.8)
Functional assessment of chronic illness therapy: fatigue (0-52 scale§)	36.9 (11.0)	39.5 (9.3)	40.4 (0.9)
Brief pain inventory interference (0-10 scale¶)	2.7 (2.4)	1.6 (1.8)	1.8 (1.8)
Brief pain inventory severity (0-10 scale¶)	3.0 (2.1)	1.9 (1.7)	2.1 (1.8)
Activity impairment because of rheumatoid arthritis (0-100%)	31.7 (24.8)	20.2 (20.4)	21.3 (21.0)





○ Seguridad:

- No hubo diferencias de seguridad entre los tres grupos
- **Conclusión autores**
 - Las dosis convencionales o reducidas de ETA con MTX en pacientes con AR moderadamente activa mantienen la LDA con mayor efectividad que el MTX en monoterapia tras la suspensión de ETA.
 - En la discusión, los autores comentan que aunque el ensayo no tiene potencia estadística para demostrar diferencias entre las dos dosis de ETA, los hallazgos con ambas dosis fueron similares. Las pequeñas diferencias a favor de la dosis de 50 mg/semana probablemente no son clínicamente relevantes por lo que en pacientes con buena evolución con un anti-TNF podrían disminuir su dosis a la mitad sin gran pérdida de respuesta.
 - También describen hallazgos similares en la progresión radiográfica
 - Reconocen limitaciones:
 - No tiene suficiente potencia para demostrar diferencias entre las dos dosis de ETA.
 - La primera parte del ensayo es abierta.
 - Los resultados no son generalizables a poblaciones con AR precoz o severa.
 - Los resultados pueden no ser generalizables a todos los países.
 - La duración de la fase abierta hace que los resultados no sean generalizables a pacientes con baja actividad de la enfermedad o remisión durante un tiempo mayor o menor.
 - No se reintrodujo ETA en los pacientes con reaparición de actividad tras la suspensión de ETA.
- **Comentario**
 - Es un ensayo de excelente calidad.
 - El diseño del ensayo no está dirigido a demostrar diferencias entre dosis por lo que no tiene poder estadístico para hacerlo.
 - Financiado por Wyeth-Pfizer
- **SIGN Checklist**
 - 1.1 Si
 - 1.2 Sí
 - 1.3 Sí
 - 1.4 Si
 - 1.5 Si
 - 1.6 Sí
 - 1.7 Si
 - 1.8 Sí
 - 1.9 Si
 - 1.10 No se sabe en este artículo aunque posteriormente se publican análisis diferenciados por áreas geográficas.
 - 2.1 Calidad alta
 - 2.2 Si

- 2.3 Si
- Jadad 5
- Nivel de evidencia:
 - o SIGN: 1++.
 - o Oxford: 1b.

Pero la calidad sería del ensayo global pero respondería a la diferencia entre ETA y PBO, no entre las dos dosis de ETA que sería la pregunta en revisión.

Pavelka K. 2014

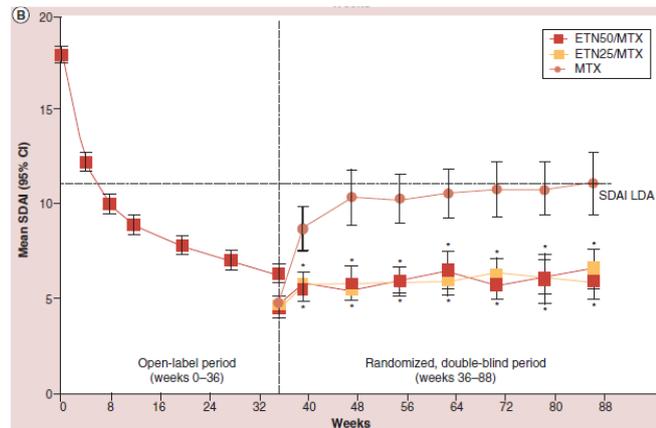
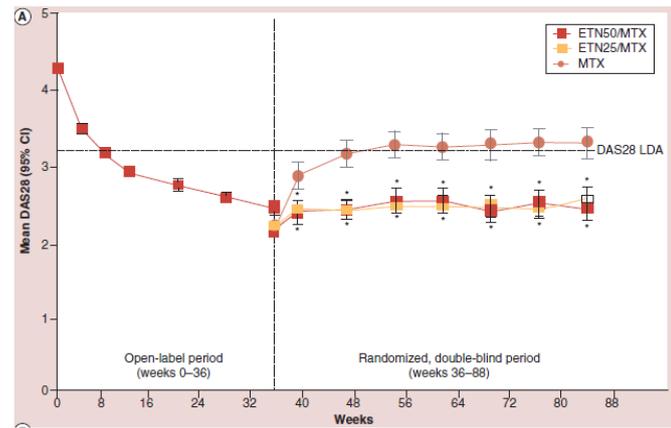
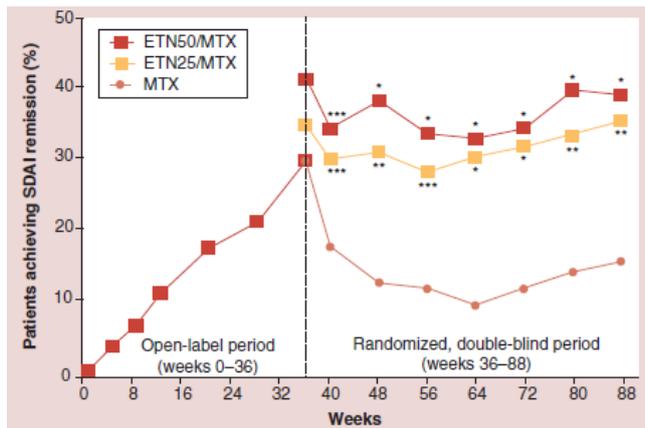
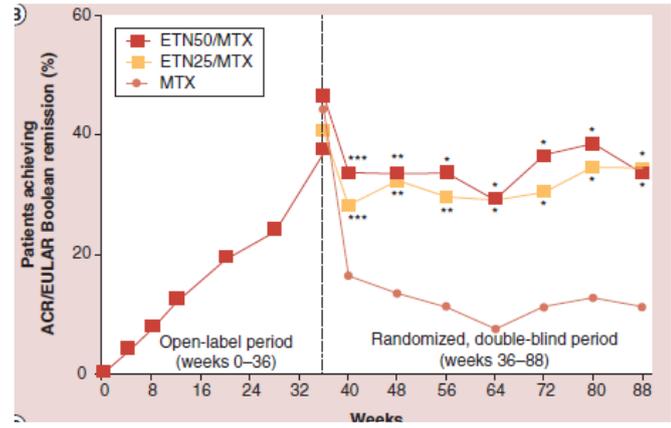
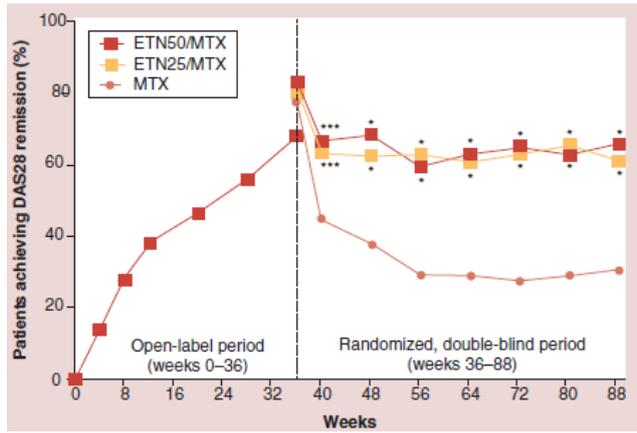
- Estudio PRESERVE (ver Smolen JS 2013)
- **Objetivo del estudio:** Evaluar los desenlaces en ambas fases del estudio en una subpoblación de pacientes con AR con AR moderadamente activa de países seleccionados en Europa central y del Este, Latinoamérica y Asia.
- **Diseño, periodo de realización, población, intervenciones, valoraciones, otra metodología y limitaciones del estudio:** Son las del estudio PRESERVE (ver Smolen JS 2013)
- **Subanálisis**
 - o Incluye pacientes de Europa Central y del Este (República Checa, Hungría, Polonia, Rusia y Serbia), Latinoamérica (Chile, Colombia y Mexico) y Asia (Taiwan).
- **Variables de desenlace:**
 - o Proporción de pacientes con:
 - LDA
 - DAS28 \leq 3.2.
 - SDAI \leq 11
 - Remisión
 - DAS28 $<$ 2.6
 - SDAI \leq 3.3.
 - Remisión booleana ACR/EULAR.
 - o PROs
 - ACR 20, 50 y 70.
 - HAQ
 - EQ-5D
 - EVA de dolor
 - Valoración global de la actividad de la enfermedad
 - FACIT
 - Escala MOS Sleep
 - BPI
 - WPAI

- **Resultados**

- Muestra
 - Período 1: 491.
 - Período 2: 388.
 - República Checa: 47 / 51
 - Rusia: 100 / 86
 - Serbia: 57 / 47.
 - Chile: 58 / 53.
 - Colombia: 51 / 39.
 - Mexico: 76 / 49
 - Taiwan: 4 / 4.
 - Características basales similares en los tres grupos tanto en la fase abierta como randomizada.
 - Tiempo medio de evolución: 7 ± 6.2 años
 - Con respecto a las diferencias entre los grupos ETA50 y ETA25 se aportan pocos datos numéricos.
 - En el apartado de resultados hay varios comentarios con respecto a la comparación entre estos grupos: No se observaron diferencias entre la dosis convencional y reducida de ETA en ninguno de los desenlaces clínicos.
 - En los PROs únicamente se observó una diferencia estadísticamente significativa en el WPAI a favor de la dosis convencional ($p < 0.05$)
- Sin embargo no se aportan datos numéricos de estas diferencias ni significaciones estadísticas por lo que se aportan para esta revisión tablas y figuras de resultados para su valoración.
- No se hace análisis de seguridad por regiones y no se encuentran datos novedosos de seguridad.

	ETN50/MTX	ETN25/MTX
DAS28 LDA (≤ 3.2)	83* (4.6 [2.6–8.2])	81* (4.1 [2.3–7.2])
DAS28 remission (< 2.6)	66* (4.3 [2.5–7.3])	61* (3.7 [2.2–6.3])
SDAI LDA (≤ 11)	86* (3.3 [1.8–6.2])	84** (3.0 [1.7–5.5])
SDAI remission (≤ 3.3)	39* (3.1 [1.7–5.8])	36** (2.6 [1.4–4.9])
ACR/EULAR Boolean remission	37* (3.9 [2.1–7.5])	38* (4.1 [2.2–7.8])
ACR 20/50/70 responses	75**/63*/37*(2.6 [1.5–4.4])/3.7 [2.2–6.3]/3.3 [1.8–6.2])	78*/60*/37* (3.2 [1.9–5.5])/3.4 [2.0,5.7]/3.3 [1.8–6.2])
Normal HAQ (≤ 0.5)	58*** (1.7 [1.1–2.9])	56*** (1.7 [1.0–2.7])
Clinical activity assessments		
DAS28:		
– Mean (SD)	2.4 (1.0)	2.5 (1.1)
– Adjusted mean change (SE)	0.3* (0.1)	0.4* (0.1)
SDAI		
– Mean (SD)	5.6 (5.8)	6.3 (6.6)
– Adjusted mean change (SE)	1.4* (0.7)	2.0* (0.7)
Patient-reported outcomes		
Total (n)		
HAQ total score (0–3):		
– Mean (SD)	0.6 (0.5)	0.5 (0.5)
– Adjusted mean change (SE)	0.07* (0.04)	0.10** (0.04)
EQ-5D utility index (0–1):		
– Mean (SD)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)
– Adjusted mean change (SE)	-0.05*** (0.02)	-0.05*** (0.02)
Pain VAS (0–100 mm):		
– Mean (SD)	16.0 (18.6)	17.4 (18.1)
– Adjusted mean change (SE)	3.6* (1.7)	5.2** (1.6)
Patient global assessment (0–10):		
– Mean (SD)	2.1 (2.0)	2.2 (1.9)
– Adjusted mean change (SE)	0.4* (0.2)	0.5** (0.2)
FACT total score (0–52):		
– Mean (SD)	40.4 (8.9)	41.7 (8.1)
– Adjusted mean change (SE)	-1.7*** (0.7)	-2.4 (0.7)
MOS sleep adequacy (0–100):		
– Mean (SD)	71.4 (22.6)	75.8 (21.9)
– Adjusted mean change (SE)	-5.7*** (2.0)	-3.9*** (1.9)
MOS shortness of breath or headache (0–100):		
– Mean (SD)	14.7 (20.4)	13.6 (19.1)
– Adjusted mean change (SE)	3.2 (1.9)	2.2 (1.8)
MOS Sleep Problems I index (0–100):		
– Mean (SD)	24.6 (17.5)	21.5 (15.6)
– Adjusted mean change (SE)	4.5*** (1.4)	4.5*** (1.4)
BPI interference (0–10):		
– Mean (SD)	1.6 (1.8)	1.5 (1.6)
– Adjusted mean change (SE)	0.3*** (0.2)	0.4*** (0.2)
BPI severity (0–10):		
– Mean (SD)	1.8 (1.7)	1.8 (1.6)
– Adjusted mean change (SE)	0.4*** (0.2)	0.4*** (0.1)

	ETN50/MTX	ETN25/MTX
WPAI domains		
Total (n)		
WPAI, % activity impairment:		
- Mean (SD)	20.2 (21.4)	19.4 (19.7)
- Adjusted mean change (SE)	4.4*** (1.8)	3.7*** (1.7)
Total (n)		
WPAI, impairment while working due		
- Mean (SD)	12.5 (13.8)	15.4 (16.7)
- Adjusted mean change (SE)	1.5 (1.9)	4.7 (1.7)
WPAI, % overall work impairment		
- Mean (SD)	14.7 (17.2)	19.7 (21.3)
- Adjusted mean change (SE)	0.2**** (2.4)	7.4 (2.2)
WPAI, % work time missed:		
- Mean (SD)	4.7 (16.5)	8.4 (22.4)
- Adjusted mean change (SE)	1.6 (3.0)	6.2 (2.6)



- Conclusión autores

- El tratamiento combinado con ETA y MTX es un tratamiento de inducción eficaz en la mejora de los síntomas clínicos, funcionalidad y PROs en pacientes con AR moderadamente activa a pesar del tratamiento con metotrexate.
- Aunque la dosis convencional induce la baja actividad de la enfermedad en más del 80% de los pacientes en las primeras 36 semanas, esta respuesta se pierde en la mitad de los pacientes cuando se suspende ETA en las siguientes 52 semanas.
- Al final del estudio la eficacia clínica, funcional y en los PROs es similar en los pacientes que reciben dosis convencional o reducida lo que sugiere que la

reducción de dosis puede ser posible en la mayoría de los pacientes sin pérdida de eficacia y con reducción del coste.

- En la discusión, los autores comentan que aunque el ensayo no tiene potencia estadística para demostrar diferencias entre las dos dosis de ETA, se hicieron test estadísticos que detectaron diferencias estadísticas únicamente en el WPAI sin encontrar significación estadística en el resto de las diferencias.
- Reconocen limitaciones:
 - No tiene suficiente potencia para demostrar diferencias entre las dos dosis de ETA.
 - La primera parte del ensayo es abierta.
 - Los resultados no son generalizables a poblaciones con AR precoz o severa.
 - Los resultados pueden no ser generalizables a todos los países.
 - La duración de la fase abierta hace que los resultados no sean generalizables a pacientes con baja actividad de la enfermedad o remisión durante un tiempo mayor o menor.
 - No se reintrodujo ETA en los pacientes con reaparición de actividad tras la suspensión de ETA.

- **Comentario**

- Es un subanálisis del PRESERVE en el que se analizan los resultados de una población concreta por localización geográfica.
- El diseño del ensayo no está dirigido a demostrar diferencias entre dosis por lo que no tiene poder estadístico para hacerlo.
- Llama la atención que no hayan analizado estadísticamente las diferencias entre poblaciones y se hayan limitado a exponer los mismos resultados del artículo original (Smolen JS 2013) en una población más limitada.
- Aunque en la discusión se habla de que se hicieron test estadísticos para valorar las diferencias entre ETA50 y ETA25 ni en el apartado de metodología ni en las figuras se especifican cuales fueron estos tests ni sus resultados.
- Financiado por Wyeth-Pfizer

- **SIGN Checklist**

- 1.1 Si
- 1.2 Sí
- 1.3 Sí
- 1.4 Si
- 1.5 Si
- 1.6 Sí
- 1.7 Si
- 1.8 Sí
- 1.9 Si
- 1.10 No se sabe en este artículo aunque posteriormente se publican análisis diferenciados por áreas geográficas.

- 2.1 Calidad alta

- 2.2 Si
- 2.3 Si

- Jadad 5

- Nivel de evidencia:
 - o SIGN: 1++.
 - o Oxford 1b.

Pero la calidad sería del ensayo global pero respondería a la diferencia entre ETA y PBO, no entre las dos dosis de ETA que sería la pregunta en revisión.

Otra publicación sobre el ensayo PRESERVE:

- **Pavelka K. 2013:** publicación limitada a la fase abierta del ensayo.

Raffeiner B. 2015

- **Objetivo del estudio:** Evaluar los efectos de ETA a mitad de dosis (25 mg/semana) en la remisión clínica y la progresión radiológica en pacientes con AR en remisión clínica tras dosis estándar de ETA.
- **Diseño del estudio:**
 - o Estudio randomizado, prospectivo de seguimiento a largo plazo.
 - o Participa un solo centro.
- **Periodo de realización:**
 - o De enero de 2006 a diciembre de 2012.
 - o Seguimiento hasta brote.
- **Población:** Pacientes con AR (criterios de 1987) naive a biológicos y con fallo a FAMEcs tratados con ETA (25 mg dos veces en semana) con DAS28VSG < 2.6 durante al menos 12 meses.
- **Intervenciones:**
 - o Intervención: ETA 25 mg /semana (ETA25)
 - o Control: ETA 25 mg dos veces en semana (ETA50).

No se permite cambio de la dosis de esteroides, AINEs ni FAMEcs ni infiltraciones.
Si dolor se permite paracetamol o tramadol.
Si reactivación se vuelve a dosis estándar.
- **Variables de desenlace:**
 - o Variable primaria: remisión.
Actividad de la enfermedad (DAS28 VSG; brote si DAS28 > 2.6).
 - o Variables secundarias:
 - Progresión radiológica al año y dos años (TSS):
 - Un solo evaluador
 - Progresión radiológica absoluta (Δ TSS > 0)
 - Progresión radiológica real (Δ TSS \geq 5)
 - Progresión radiológica anual previa al biológico

- Frecuencia de eventos adversos.
 - Ahorro con la reducción de dosis.
 - **Valoraciones:**
 - Basal y cada 3 meses.
 - Valoración radiológica basal, al año y a los dos años.
 - **Otra metodología:**
 - Describen método de randomización
 - No está claro que sea ciego salvo para el radiólogo aunque se deduce de la descripción de la medicación que se entrega al paciente.
 - Valoración radiológica por un observador ciego.
 - Análisis estadístico: tasas de retención de remisión con curvas de supervivencia Kaplan-Meier.
 - **Resultados**
 - Muestra
 - Inicialmente 524 pacientes (duración media de la enfermedad: 11.5 ± 8.7 años.
 - En remisión 347 (66.2%) tras 18 ± 11 meses.
 - Finalmente incluidos: 323
 - 159: ETA25
 - 164: ETA50
 - Pérdidas : 15 (9.4%)
 - 7 (4.4%) por ineficacia.
 - 6 (3.8%) por EA.
 - 1 por embarazo
 - 1 por pérdida de seguimiento

No diferencias entre ETA25 y ETA50
 - Características basales similares en ambos grupos
 - Duración de la enfermedad 14.3 ± 9
 - ETA25:
 - 130 de 159 (81.8%) mantienen la remisión durante una media de 3.6 ± 1.5 años.

Los pacientes que se mantienen en remisión:

 - Son ligeramente más jóvenes (55.2 ± 14 vs 61 ± 8.9 ; = 0.04)
 - Toman menos AINEs (17.6% vs 39.3%; $p = 0.02$).

La actividad de la enfermedad antes del biológico no influye.

 - 29 (18.2%) no mantienen la remisión y vuelven a dosis estándar.
 - 62.1% en el primer año
 - 27.6% en el segundo año
 - 10.3% en el tercer año

La mayoría, excepto 7 (24.1%) recuperan la remisión.
- No reportan datos de comparación entre los grupos ETA25 y ETA50.

○ Progresión radiográfica:

	Primer año		Segundo año	
	ETA25	ETA50	ETA25	ETA50
Δ TSS = 0	82.4	82.3	84.5	80
Δ TSS > 0	17.6	17.8	15.5	20
Δ TSS \geq 0	1.3	1.2	1.4	1.1

p = ns

No hubo diferencias en la progresión radiológica incluso con los pacientes que no mantuvieron la remisión

○ Seguridad:

ETA 25 menos infecciones (104 vs 172; p < 0.001)

ETA 25 menos infecciones severas (2.3 vs 6.7/1000 pacientes año; ns)

○ Costes

La reducción de dosis de ETA supone un ahorro de:

- 3.190.545.13 euros desde su introducción
- 827.318.71 euros/año.

- **Conclusión autores**

- La remisión clínica y la detección de la progresión radiológica persisten en un elevado porcentaje de pacientes tras la reducción de la dosis de ETA.
- Hacen una serie de puntualizaciones en la discusión:
 - Es previsible que, en remisión, los niveles circulantes de TNF sean menores que en actividad por lo que dosis menores de ETA podrían ser suficientes.
 - La farmacocinética y dinámica de ETA es diferente a otros anti-TNF lo que le hace más versátil para modificaciones de dosis.
 - Las concentraciones máximas y el área bajo la curva son similares con ETA 25 mg/semana y 50 mg/semana.
 - Hay diferencias en la potencia en la neutralización de TNF soluble que depende de las concentraciones de TNF en suero. A altas concentraciones de TNF soluble todos los antiTNF neutralizan el TNF soluble igual pero a bajas concentraciones de TNF soluble, como ocurre en la remisión, ETA neutraliza el TNF soluble con una potencia hasta 20 veces mayor que otros antiTNF.
 - ETA parece especialmente apropiado para la reducción de dosis una vez alcanzada la remisión.

- **Comentario**

- Es un ensayo de buena calidad con un diseño adecuado para contestar a la pregunta en revisión.
- No queda claro si es ciego, se supone que sí.
- No han analizado estadísticamente las diferencias en eficacia clínica en las tasas de retención de la remisión entre los grupos ETA25 y ETA50. Este análisis sólo se ha llevado a cabo para la progresión radiológica.

- **SIGN Checklist**

- 1.1 Sí
- 1.2 Sí
- 1.3 Sí
- 1.4 Si (aunque no lo especifican, se puede deducir)
- 1.5 Si
- 1.6 Sí
- 1.7 Si
- 1.8 Sí
- 1.9 Si
- 1.10 No aplica.

- 2.1 Calidad alta
- 2.2 Si
- 2.3 Si

- Jadad 3

- Nivel de evidencia:
 - o SIGN: 1+.
 - o Oxford 1b.

Pero no hacen análisis estadístico comparativo entre las dos dosis de ETA.

Raffeiner B. 2013

- **Objetivo del estudio:** Evaluar la eficacia de dosis bajas de ETA en el mantenimiento de la remisión inducida por la dosis estándar; comparar la progresión radiológica y la seguridad de la dosis optimizada vs la estándar.
- **Diseño del estudio:**
 - o Cohorte prospectiva, no randomizada.
 - o Participa un solo centro.
- **Periodo de realización:**
 - o De enero de 2004 a diciembre de 2009.
- **Población:** Pacientes con AR que alcanzan remisión estable (DAS28 < 2.6 durante 12 meses) tras tratamiento con dosis estándar de ETA (25 mg dos veces en semana).
- **Intervenciones:**
 - o Intervención: ETA 25 mg /semana (ETA25)
 - o Control: ETA 25 mg dos veces en semana (ETA50)

- Pacientes con actividad moderada (DAS28 > 3.5 y < 5.1) antes del inicio de ETA: ETA25.
- Pacientes con actividad alta (DAS28 ≥ 5.1) antes del inicio de ETA se asignan consecutivamente a ETA25 / ETA50.
- Si reactivación se vuelve a dosis estándar.
- **Variables de desenlace:**
 - Variable primaria: remisión (DAS28 < 2.6).
 - o Variables secundarias:

- Progresión radiológica al año (TSS):
 - Progresión radiológica absoluta ($\Delta TSS > 0$)
 - Progresión radiológica real ($\Delta TSS \geq 5$)
 - Proporción de pacientes sin progresión radiológica.
 - Estimación de progresión anual de erosiones antes de inicio de ETA
- Frecuencia de eventos adversos.
- Ahorro con la reducción de dosis.
- **Valoraciones:**
 - o Basal y cada 3 meses.
 - o Valoración radiológica basal y al año.
- **Otra metodología:**
 - o Análisis estadístico: tasas de retención de remisión con curvas de supervivencia Kaplan-Meier.
- **Resultados**
 - o Muestra
 - 163:
 - 110 con actividad alta
 - o 56 ETA25
 - o 54 ETA50
 - 53 con actividad moderada.
 - o 53 ETA25
 - o Características basales similares en ambos grupos aunque el grupo de actividad alta tenían una mayor progresión radiológica (12.1 ± 8.9 vs 8.4 ± 5.3 ; $p < 0.05$) y con mayor frecuencia recibía un FAME que el grupo de actividad moderada (76.7% vs 59.5%; $p < 0.05$).
 - o No comunican la evolución media de la enfermedad.
 - o ETA25:
 - 89 (81.6%) mantienen la remisión durante una media de 2.59 ± 1.3 años.
 - Reactivaciones:
 - Primer año: 60%
 - Segundo año: 30%
 - Tercer año: 10%.
 - El mantenimiento de la remisión es más frecuente en:
 - Pacientes más jóvenes
 - Pacientes con menos corticoides y AINEs
 - El mantenimiento de la remisión no es diferente en los grupos de actividad moderada y severa.
 - Todos los pacientes que no mantienen remisión la alcanzan al volver a dosis estándar de ETA excepto uno que se cambia a ADA.
 - o Seguridad:
 - ETA 25 menos infecciones (3.7 vs 9.4 por 1000 pacientes-año; $p < 0.001$)
 - o Costes

La reducción de dosis de ETA supone un ahorro de 1.583.273 euros de enero de 2004 a diciembre de 2009 (6.315 euros por paciente y año).

- **Conclusión autores**

- El tratamiento con dosis bajas de ETA mantiene la remisión en pacientes con RA y se asocia con menor incidencia de infecciones y menor coste que la continuación con dosis estándar de ETA.

- **Comentario**

- Es un ensayo no randomizado pero muy bien implementado y que se adecúa perfectamente a la pregunta en revisión .
- Llama la atención que el período de realización se solapa con el ensayo randomizado publicado por los mismos autores (Rafferiner 2015).

- **SIGN Checklist**

- 1.1 Si
 - 1.2 No
 - 1.3 No aplica
 - 1.4 No
 - 1.5 Si (aunque hay diferencias en edad y tratamiento con FAMES)
 - 1.6 Sí
 - 1.7 Si
 - 1.8 No
 - 1.9 No aplica
 - 1.10 No aplica.
-
- 2.1 Calidad aceptable
 - 2.2 Si
 - 2.3 Si
-
- Jadad 1
-
- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 2+
 - Oxford: 3b

van Vollenhoven RF. 2015

- Estudio DOSERA (Dose Reduction or Discontinuation of Etanercept in Methotrexate Treated Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Achieved a Stable Low Disease Activity-State).
- NCT00858780
- **Objetivo del estudio:** Investigar el efecto de mantenimiento, reducción de dosis o suspensión de ETA en pacientes con AR que al alcanzado una LDA estable con ETA (50 mg/semana) y MTX.
- **Diseño del estudio:**

- Estudio randomizado, de tres ramas, doble ciego y controlado con PBO.
 - Participan 16 centros.
 - **Periodo de realización:**
 - De septiembre de 2009 a junio de 2012.
 - 48 semanas.
 - **Población:** Pacientes adultos con AR (1987) tratados según práctica clínica habitual con ETA (50 mg/semana) + MTX (7.5 – 25 mg/semana; dosis estable durante 4 meses) durante al menos 14 meses y con LDA (DAS28 \leq 3.2) estable durante al menos 11 meses antes de la inclusión.
 - **Intervenciones:**
 - En una primera fase abierta, de 8 semanas de duración, se administra ETA (50 mg/semana en una sola dosis) + MTX a todos los pacientes, con valoraciones cada 4 semanas.
 - La segunda fase es la randomizada y doble ciego con:
 - Intervención: ETA 25 mg /semana + MTX (ETA25)
 - Control:
 - ETA 50 mg / semana + MTX (ETA50).
 - PBO + MTX (PBO).
 - La tercera fase es abierta con tratamiento con ETA (50 mg/semana) y MTX para aquellos pacientes con reactivación (DAS28 > 5.1, DAS28 > 3.2 y aumento \geq 1.2 respecto a basal o DAS28 > 3.2 y aumento DAS28 \geq 0.6 respecto a basal en dos visitas consecutivas separadas 1-3 semanas o progresión determinada por el médico o por aparición de reactivación según el paciente) durante la fase 2 que pasan automáticamente a esta fase 3.
 - **Variables de desenlace:**
 - Variable primaria: proporción de pacientes ETA50 vs PBO sin fallo.
 - Variables secundarias:
 - Comparación de no fallo entre ETA25 y PBO.
 - Tiempo hasta fallo.
 - Tiempo entre fallo y remisión / LDA en la fase 3.
 - Variables predictoras de fallo.
 - EA y EA serios.
- La remisión se define como DAS28 \leq 2.6
- **Valoraciones:**
 - Cada 6 semanas.
 - Seguimiento un año.
 - **Otra metodología:**
 - Se describen datos éticos.
 - No se describe método de randomización ni de doble ciego.
 - Análisis estadístico: análisis por intención de tratar.
 - **Resultados**
 - Muestra
 - Inicialmente 106 pacientes.
 - Incluidos 73.
 - 23: ETA50.

- 27: ETA25.
- 23: PBO.
- Se describen pérdidas

- Características basales similares en ambos grupos aunque ETA25 DAS28 más alto y peor índice radiológico aunque no estadísticamente significativo
- Tiempo de evolución: 11.5 ± 7.3

Población total

	ETA50	ETA25	PBO	p(ETA50 vs ETA25)
No fallo (%; OR)	52; 1.7	44	13	0.362
Tiempo a fallo (s)	48	36	6	

Remisión basal (DAS28 < 2.6) (análisis post hoc)

	ETA50	ETA25	PBO
No fallo (%)	60	52	17

MTX < 15 mg/semana (análisis post hoc)

	ETA50	ETA25	PBO
No fallo (%)	57	43	15

El 91% de los pacientes con reactivación de la enfermedad alcanzan rápidamente (media de 6 semanas para ETA50, 5.9 semanas para ETA25 y 3.9 semanas para PBO) LDA o remisión al reintroducir ETA50 + MTX.

- Los predictores de fallo vs no fallo fueron:
 - Análisis univariante:
 - Menor EVA de dolor
 - Menor TSS de erosiones
 - Mayor duración del tratamiento con ETA.
 - Análisis multivariante:
 - Menor EVA de dolor.
 - Menor TSS de erosiones.
- Seguridad:

La tasa de EA es similar en los grupos ETA50 y ETA25.

- Conclusión autores

- En pacientes con AR establecida en tratamiento con ETA + MTX, según práctica clínica habitual y que alcanzan LDA, la continuación de ETA a dosis total o media es significativamente superior a la suspensión. Los pacientes que brotan pueden ser retratados eficazmente con ETA.
- Hacen una serie de puntualizaciones en la discusión:
 - La diferencia entre ETA50 y ETA25 es modesta pero:
 - el estudio no tiene potencia para demostrar diferencia o equivalencia entre dosis y no puede descartarse una diferencia real (error tipo 2).

- El DAS28 es mayor aunque no estadísticamente significativo en el grupo ETA25 y esto puede afectar al desenlace.
- Sería necesario un diseño de no inferioridad para demostrarlo.
- Afirman que sus resultados sugieren que, en práctica clínica, en algunos pacientes es posible reducir las dosis manteniendo el mismo estado de actividad de la enfermedad.
- Reconocen fortalezas
 - Diseño randomizado y doble ciego.
 - Adherencia al protocolo que asegura el 100% de la monitorización.
 - Análisis de una pregunta de trascendencia.
- Reconocen debilidades
 - La documentación de LDA antes del estudio puede haber minusvalorado brotes entre valoraciones (intentan evitarlo con la fase 1 del ensayo).
 - Desconocen el estado de la enfermedad antes del inicio del tratamiento con ETA.
- **Comentario**
 - Es un ensayo de buena calidad.
 - El diseño está dirigido a demostrar diferencia entre ETA y PBO, no entre ETA50 y ETA25.
 - Patrocinado por Pfizer.
- **SIGN Checklist**
 - 1.1 Si
 - 1.2 Sí
 - 1.3 No se puede saber (no lo especifican)
 - 1.4 Si
 - 1.5 Si
 - 1.6 Sí
 - 1.7 Si
 - 1.8 Sí
 - 1.9 Si
 - 1.10 No.
- 2.1 Calidad alta
- 2.2 Si
- 2.3 Si
- Jadad 3
- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 1+.
 - Oxford: 1b.

Pero la calidad sería del ensayo global pero respondería a la diferencia entre ETA y PBO, no entre las dos dosis de ETA que sería la pregunta en revisión.

Otras publicaciones sobre el ensayo DOSERA:

- **Ostergaard M. 2013:** resumen al congreso ACR 2013.
- **Vollenhoven RF. 2013:** resumen al Congreso EULAR 2013.

Borrás-Blasco J. 2014 - 1

- **Objetivo del estudio:** determinar el impacto clínico y económico de ETA 25 mg/semana en AR, APs y EA durante un año después de un año de remisión clínica y radiológica.
- **Diseño del estudio:** Cohorte observacional y retrospectiva..
 - o Participa un único centro
- **Periodo de realización:**
 - o Del 1 de enero de 2006 al 1 de junio de 2013 (incluyen pacientes que han recibido tratamiento con ETA entre 1 de enero de 2005 y 1 de diciembre de 2012).
- **Población:** pacientes con AR (ACR 1987), APs y EA que comenzaron con ETA 50 mg/semana entre el 1 de enero de 2005 y el 1 de diciembre de 2012 y que mantienen remisión clínica (DAS28 < 2.6 o BASDAI < 2) durante al menos un año.
- **Intervenciones:**
 - o Intervención: reducción de ETA a 25 mg/semana (a esa dosis al menos 6 meses).
 - o Control: no procede.
- **Variables de desenlace:**
 - o Edad y sexo
 - o Enfermedad
 - o Duración de tratamiento con ETA25.
 - o Cambio a ETA50, suspensión o cambio a otro biológico.
 - o DAS28 y BASDAI:
 - Al inicio ETA50
 - Al cambio a ETA25
 - Al final del seguimiento o cambio a otro tratamiento.
 - o Cálculo del coste de ETA si hubieran seguido en ETA50
- **Valoraciones:**
 - o Al inicio
 - o Al cambio de dosis
 - o En el momento de aumento de dosis, suspensión o cambio a otro biológico.
- **Metodología:**
 - o Se exponen aspectos éticos.
- **Resultados**
 - o 98 AR (24 con ETA25)
 - o 47 EA
 - o 40 APs
 - o Pacientes con AR

- 17 (70%) recibían ETA25 al final del estudio.
- Tiempo medio de ETA25: 3.5 ± 2.5 años.
- Motivo de suspensión de ETA25:
 - 5 por reactivación ($DAS28 > 2.6$)
 - o 4 ETA50
 - o 1 ADA
 - 2 por EA.
- DAS28
 - Basal: 4.6 ± 1.1
 - ETA25: 2.2 ± 0.2
 - final: 1.9 ± 0.5
- **Conclusión autores**
 - o La reducción de la dosis puede hacer el tratamiento más coste-efectivo y permitir a los médicos tratar a más pacientes.
 - o Reconocen limitaciones
 - Retrospectivo.
 - Falta de grupo control
 - Muestra pequeña (aunque los resultados son similares a los de estudios con una n mayor).
 - Respecto a costes sólo se han tenido en cuenta los directos, no los indirectos.
- **Comentario**
 - o Es un estudio retrospectivo, muy sencillo y que aporta pocos datos clínicos.
 - o La Farmacia del Hospital en que se realiza el estudio ha recibido pagos de consultoría por Pfizer.
- Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad
- Nivel de evidencia:
 - o Oxford: 4.
 - o SIGN: 3.

ADALIMUMAB

Borras-Blasco J. 2014 – 2

- Es un resumen al congreso EULAR 2014
- **Objetivo del estudio:** determinar el impacto clínico y económico de la reducción en la dosis de ADA en pacientes con AR, APs y EA en remisión clínica.
- **Diseño del estudio:** Cohorte observacional y retrospectiva.
 - o Participa un único centro
- **Periodo de realización:**
 - o De enero de 2012 a enero de 2014.
- **Población:** pacientes tratados con adalimumab 40 mg cada dos semanas (ADA14) que alcanzan y mantienen la remisión clínica ($DAS28 < 2.6$ o $BASDAI < 2$) durante un año y progresión radiológica lenta.

- **Intervenciones:**
 - Intervención: reducción de ADA a 40 mg cada 21 (ADA21) o 28 días (ADA28).
 - Control: no procede.
 - **Variables de desenlace:**
 - Edad y sexo
 - Enfermedad
 - Duración de tratamiento con ADA14.
 - Cambio a ETA50, suspensión o cambio a otro biológico.
 - Cálculo del coste de ADA si hubieran seguido en ADA14
 - **Resultados**
 - 109 pacientes en tratamiento con ADA:
 - 46 AR
 - 26 EA
 - 37 APs
 - 18 con optimización:
 - 7 AR
 - 5 EA
 - 6 APs
 - No se comunica la duración de la enfermedad.
 - 15 ADA21 / 3 ADA28 durante 1.2 ± 0.4 años.
 - 6 AR continúan en remisión al final del seguimiento.
 - 1 AR abandona por reactivación y cambio a ADA 14, recuperando remisión.
 - **Conclusión autores**
 - El espaciamiento de la dosis de ADA supone un ahorro importante cuando se utiliza en pacientes que mantienen remisión tras un año de ADA14.
 - El espaciamiento de la dosis puede hacer el tratamiento más coste-efectivo y permitir tratar a más pacientes con un presupuesto fijo.
 - **Comentario**
 - Es un estudio retrospectivo, muy sencillo y que aporta pocos datos clínicos.
- Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad
- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 3.
 - Oxford: 4

Pero se trata de una comunicación a un congreso.

ADALIMUMAB Y ETANERCEPT

Fautrel B. 2015

- Estudio STRASS (Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study).
- NCT00780793; EudraCT 2007-004483-41

- **Objetivo del estudio:** Demostrar la equivalencia, en cuanto a actividad de la enfermedad, de la estrategia de disminución de dosis mediante el espaciamiento de las inyecciones de ADA y ETA respecto al régimen habitual de mantenimiento de la dosis total .
- **Diseño del estudio:**
 - o Estudio multicéntrico, randomizado y controlado.
 - o Metodología PROBE (Prospective Randomized Open Blinded End-point)
 - o Participan 22 centros de Francia y uno de Mónaco.
- **Periodo de realización:**
 - o De septiembre de 2008 a enero de 2011 (inclusión menor de la prevista y finalización prematura debido a falta de financiación).
 - o 18 meses.
- **Población:** Pacientes de ≥ 18 años de edad con AR (criterios de 1987) en tratamiento con ADA o ETA subcutáneos a dosis estandar (40 mg cada dos semanas y 50 mg semanales respectivamente) y estable durante al menos un año, en monoterapia o en combinación con FAMEcs (MTX o LFN) durante al menos 6 meses. Se permite prednisona (≤ 5 mg/día) estable durante al menos 6 meses. Los pacientes tienen que estar en remisión clínica ($DAS28 \leq 2.6$) durante al menos 6 meses sin progresión radiológica en el año previo según el reumatólogo habitual.
- **Intervenciones:**
 - o Intervención: espaciamiento progresivo de las inyecciones subcutáneas siguiendo un algoritmo basado en el DAS28 (O).
 - o Control: inyecciones de anti-TNF subcutáneo según régimen estándar de dosis completa (M).

Se aumenta el intervalo entre inyecciones un 50% cada 3 meses según cuatro fases:

Fase 0: dosis completa

Fase 1: ADA 40 mg/3 semanas; ETA 50 mg/ 10 días

Fase 2: ADA 40 mg/28 días; ETA 50 mg/14 días

Fase 3: ADA 40 mg/6 semanas; ETA 50 mg/3 semanas

Fase 4: suspensión

Cada 3 meses:

Si $DAS28 \leq 2.6$, se pasa a la siguiente fase

Si $DAS28 > 2.6$ y aumento ≤ 0.6 se mantiene en la misma fase

Si $dAS28 > 2.6$, y un aumento > 0.6 se vuelve a la fase anterior.

Si reactivación en la rama de mantenimiento o fase 0 de la rama de optimización se cambia el tratamiento a criterio de su reumatólogo pero se mantiene seguimiento del estudio.

El resto de tratamientos permanecen estables.

- **Variables de desenlace:**
 - o Variable primaria: DAS28 durante 18 meses con valoración cada 3 meses
 - o Variables secundarias:
 - DAS44 cada 3 meses.

- Reactivación durante los 18 meses (DAS28 2.6 con incremento 0.6 respecto a la visita anterior).
- HAQ.
- Progresión radiológica a los 18 meses (TSSm).
- Eventos adversos.
- Predictores de reactivación.
- **Valoraciones:**
 - Valoración clínica basal y cada 3 meses.
 - Valoración radiológica basal y a los 18 meses.
- **Otra metodología:**
 - Describen método de randomización
 - Describen método de ciego hasta randomización para médicos y durante todo el estudio para pacientes. Los evaluadores de eficacia y evolución radiológica permanecen ciegos.
 - Valoración radiológica por dos observadores independientes y ciegos con coeficiente interclase 0.97 y cambio mínimo detectable: 4.5.
 - Se mencionan los aspectos éticos.
 - Análisis estadístico exhaustivamente descrito y justificado.
 - Análisis por protocolo y por intención de tratar.
- **Resultados**
 - Muestra
 - 138 pacientes
 - 64: O
 - 74: M
 - 1 retira consentimiento informado (M)
 - 63: ADA
 - 74: ETA
 - 104 con FAMEcs
 - 33 en monoterapia
 - Analizables:
 - 71: mantenimiento
 - 56: optimización
 - Pérdidas :
 - 1 retirada de consentimiento informado (M).
 - 10 desviaciones de protocolo (8 O; 2 M)
 - Características basales similares en ambos grupos
 - Tiempo de evolución: 11 ± 10.3
 - O:
 - 13 (20.3%) vuelven a fase inicial, no pueden espaciar
 - 48 (75%) espacian:

- 25 (39.1%) suspenden medicación
- 10 (15.6%) optimizan dosis hasta fase 3, 7 (10.9%) hasta fase 2 y 6 (9.4%) hasta fase 1.
- 49 (76.9%) sufren reactivación:
 - 18 en la fase 0
 - 7 en la fase 1
 - 7 en la fase 2
 - 14 en la fase 3
 - 1 en la fase 4.
- Tras reactivación e intensificación de anti-TNF:
 - 20 (40.8%) vuelven a alcanzar remisión
 - 19 (38.8%) alcanzan baja actividad de la enfermedad
 - 4 (8.2%) moderada actividad que se considera aceptable.

	M	O	p
Reactivación (n;%)	49 (76.6%)	34 (46.5%)	
Tiempo hasta reactivación (m):	18	18	
DAS28 en la reactivación:	3.1 (2.9 – 3.7)	3.5 (3 – 4)	0.12
Cambio TSSm (mediana; p25-75)	0; 0 – 1.5	0; 0 – 1.5	0.7
No progresión radiológica	69%	66%	0.8

Diferencia estandarizada entre O y M (%; IC95%)

- DAS28: 19% (-5 – 46)
- DAS44: 12% (-12 – 39)
- HAQ: 25 (-0.3 – 50)

Diferencia estandarizada entre O y M (%; IC95%) en pacientes tratados con ADA

- DAS28: 16% (-21 – 56)
- DAS44: 6% (-29 – 50)
- HAQ: 36 (3 – 69)

Diferencia estandarizada entre O y M (%; IC95%) en pacientes tratados con ETA

- DAS28: 16% (-15 – 52)
- DAS44: 10% (-18 – 44)
- HAQ: 7 (-30 – 39)

- El riesgo de reactivación es mayor en el grupo O: HR: 2.37; IC95%: 1.47 – 3.83; p = 0.0004.
- Los factores predictores de reactivación son (HR; IC95%):
 - Estrategia de optimización: 2.74 (1.53 – 4.92)
 - HAQ basal: 2.07 (1.23 – 3.49)
 - FR IgM positivo: 1.99 (1.03 – 3.83)
- Se reportan también datos de seguridad.

- **Conclusión autores**

- No pueden demostrar la hipótesis nula de no inferioridad por muestra insuficiente.

- La disminución de la dosis no es equivalente al mantenimiento (ocurren más reactivaciones con el espaciamiento de la dosis de FAMEb sin impacto en la evolución radiológica).
- Los pacientes que sufren reactivación se tratan rápidamente con intensificación.
- Más del 25% de los pacientes sufren reactivación de la enfermedad por lo que se requieren estudios futuros para identificar estos pacientes.
- Reconocen limitaciones:
 - Muestra insuficiente (menor que la calculada) para el estudio de no inferioridad.
 - Imposibilidad de doble ciego que solucionan con la metodología PROBE.
 - Desviaciones de protocolo, aunque la mayoría menores que se evitan con distintos análisis de sensibilidad.
 - No se ha estudiado inmunogenicidad
- Reconocen fortalezas
 - Estudio financiado oficialmente.
 - Multicéntrico, randomizado y controlado.
 - Dos antiTNF
 - Espaciado de dosis en lugar de disminución de dosis.
 - Estrategia de intensificación si reactivación.
- **Comentario**
 - Es un ensayo de buena calidad con un diseño adecuado para contestar a la pregunta en revisión.
 - El principal problema es no haber podido alcanzar el tamaño muestral previsto para que tuviera suficiente potencia estadística. Por lo tanto no pueden demostrar la no inferioridad en las variables de eficacia de la rama O y sólo hablan de no equivalencia entre las ramas en base a datos de tasa estandarizada.
- **SIGN Checklist**
 - 1.1 Sí
 - 1.2 Sí
 - 1.3 Sí
 - 1.4 Sí (aunque sólo en algunos aspectos)
 - 1.5 Sí (aunque no aportan datos del análisis)
 - 1.6 Sí
 - 1.7 Sí
 - 1.8 Sí
 - 1.9 Sí
 - 1.10 No.
- 2.1 Calidad alta
- 2.2 Sí
- 2.3 Sí

- Jadad 3

- Nivel de evidencia:
 - o SIGN: 1+.
 - o Oxford: 1b.

Otras publicaciones sobre el ensayo STRASS:

- **Fautrel 2013 – 1, 2 y 3**

- **Pham 2013**

- **Danre 2014**

son resúmenes a los Congresos ACR 2012 y 2013 y EULAR 2013 y 2014 y aportan resultados del estudio STRASS cuya publicación completa está incluida en esta revisión (Fautrel B. 2015).

van Herwaarden N. 2015 - 1

- Estudio DRESS (Dose Reduction Strategy of Subcutaneous TNF inhibitors).
- NTR 3216.

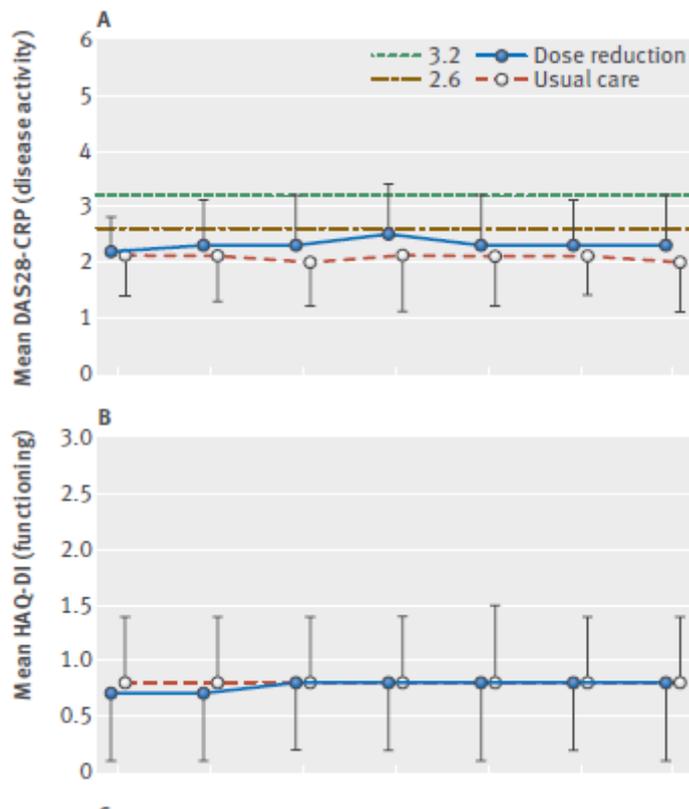
- **Objetivo del estudio:** demostrar la no inferioridad en cuanto a eficacia y seguridad entre una estrategia de reducción de dosis de anti-TNF guiada por actividad de la enfermedad respecto a manejo habitual (mantener anti-TNF) en práctica clínica habitual en pacientes con AR.
Un objetivo secundario es la detección de posibles predictores de reducción de dosis.
- **Diseño del estudio:**
 - o Ensayo pragmático, abierto, controlado, randomizado, de no inferioridad y estratificado por el anti-TNF utilizado.
 - o Participa un centro.
- **Periodo de realización:**
 - o De diciembre de 2011 a mayo de 2014.
 - o 18 meses.
- **Población:** Pacientes adultos con AR (1987 ó 2010 ó diagnóstico clínico por un reumatólogo) tratados con ADA o ETA en dosis estable los seis meses previos con LDA (DAS28PCR) estable en dos visitas consecutivas.
- **Intervenciones:**
 - o Intervención: reducción de dosis (R)
 - Manejo clínico igual que el grupo control
 - Reducción de dosis con aumento del intervalo de las inyecciones cada 3 meses:
 - ADA: 40/21 días; 40/28 días; suspensión
 - ETA: 50/10 días; 50/14 días; suspensión.
 - En caso de reactivación, varias fases: se vuelve a la última dosis eficaz, al intervalo más corto o se cambia de biológico.
 - Sólo se hace un intento de optimización.
 - o Control: manejo habitual (H):

- Mantener LDA
- Visitas cada 3 meses (con contacto si empeoramiento)
- Si reactivación (DAS28PCR > 1.2 o aumento > 0.6 respecto a basal y puntuación ≥ 3.2 .
- Se permiten corticoides IART o IM.
- **VARIABLES DE DESENLACE:**
 - Variable primaria: Diferencia en la incidencia acumulada de brote mayor (brote según DAS28PCR con una duración mayor de tres meses) entre los dos grupos.
 - Variables secundarias:
 - Incidencia acumulada de brote menor (de menos de tres meses de duración).
 - HAQ
 - EuroQol-5D-5I
 - TTSM
 - Basal y 18 meses
 - Dos lectores
 - Proporción de pacientes con cambio mayor del mínimo clínicamente significativo (8 puntos).
 - Coste, coste-eficacia, valor predictivo de los niveles séricos de fármaco y del PET-TAC.
- **VALORACIONES:**
 - Cada 3 meses.
 - Contacto si reactivación.
- **OTRA METODOLOGÍA:**
 - Se describen datos éticos.
 - Se describe método de randomización.
 - Análisis estadístico:
 - Estudio de no inferioridad.
 - Análisis por intención de tratar.
 - Análisis uni y multivariante para predictores.
- **RESULTADOS**
 - Muestra
 - 180 pacientes.
 - 121 R
 - 59 H
 - 175 pacientes con radiografía
 - Se describen pérdidas.
 - Características basales similares en ambos grupos salvo más frecuente el tratamiento combinado con FAME en el grupo H.
 - Duración de la enfermedad:
 - R: 10 (6-17)
 - H: 10 (6-16)
- Análisis por protocolo (completan el seguimiento/han iniciado reducción (R)/ no han suspendido o reducido antiTNF (H))

	R	H
Incidencia acumulada de brote mayor (n/N/%)	14/119/12*	5/50/10

*El límite superior del intervalo de confianza fue menor que el margen de no inferioridad del 20% (-12 – 12), por lo que la estrategia de reducción de dosis no es inferior al manejo habitual.

- Análisis por intención de tratar:	R	H	p
Incidencia acumulada de brote mayor (n/N/%)			
a los 9 meses	7/121/6	2/59/3	
Incidencia acumulada de brote menor (n/N%/IC)			
a los 9 meses	66/121/55/45-64	12/59/20/11-33	<0.001
a los 18 meses	88/121/73/64-80	16/59/27/17-4	<0.001



- Otros datos	R	H
Basal		
DAS28PCR < 3.2	113/121/93	53/59/90
DAS28PCR < 2.6	92/121/76	48/59/81
Remisión booleana ACR/EULAR	31/121/26	21/59/36
9 meses		
DAS28PCR < 3.2	89/121/74	54/59/92
DAS28PCR < 2.6	73/121/60	48/59/81
Remisión booleana ACR/EULAR	22/121/18	17/59/29
18 meses		
DAS28PCR < 3.2	103/121/85	53/59/90

DAS28PCR < 2.6	86/121/71	47/59/80	
Remisión booleana ACR/EULAR	29/121/24	24/59/41	
Suspensión	24/121/20/13-28	4/59/7/2-17 (EA)	
Reducción de dosis a 18 m (n/N/%/IC)	52/121/43/34-53	5/59/8/3-19	
No reducción de dosis a 18 m	45/121/37/28-46	50/59/85/73-92	
Cambio a otro tratamiento	4/121/3	4/59/7	
Corticoides IART o IM	43/121/36/27-43	14/59/24/14-37	
Corticoides orales	8/121/7/3-13	6/59/10/4-22	0.56
Reducción/suspensión FAME	12/121/10/5-17	16/59/27/1-40	<0.01
Aumento FAME	16/121/13/8-21	2/59/3/6-13	<0.05
Tratamiento con FAME	74/121/61/52-70	41/59/69/56-8	0.61

- Datos radiológicos

- En ninguno de los dos grupos ningún paciente progresión de TTS superior al cambio mínimo clínicamente significativo de 8 puntos
- No diferencias teniendo en cuenta el mínimo cambio detectable de 4.1 puntos
- Mayor número de pacientes de R mostraron progresión > 0.5 puntos (no especifican si significativo o no)
- La diferencia de progresión media entre grupos fue pequeña pero significativa y sobre todo por pinzamiento.

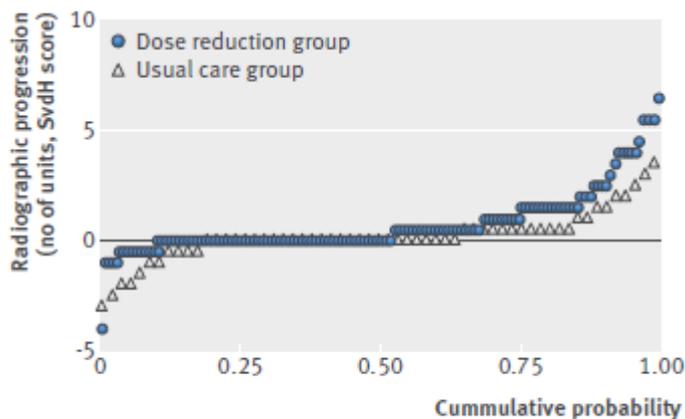


Fig 6 | Probability plot for radiological progression in dose reduction and usual care groups

- o No se encontraron predictores
- **Conclusión autores**
 - o Demuestran no inferioridad de la disminución de la dosis de ETA y ADA en cuanto a brotes mayores en pacientes con AR y LDA.
 - o Un aspecto importante es la estrategia de tratamiento por objetivo (mantenimiento de LDA) siempre importante en la AR pero especialmente en la reducción de dosis debido al riesgo aumentado de brote mayor.
 - o Hacen una serie de puntualizaciones en la discusión:
 - Es el primer estudio que muestra que la reducción de dosis de ADA y ETA guiada por actividad de la enfermedad en pacientes con AR no es

- inferior al manejo habitual y permite la reducción o suspensión del tratamiento en dos tercios de los pacientes.
- Sin embargo, los brotes menores o la mínima progresión radiográfica son más frecuentes en el grupo R.
 - No encuentran factores predictores de éxito en la reducción de dosis.
 - Reconocen fortalezas
 - Diseño randomizado.
 - Variables validadas
 - Estrategia de tratamiento comparable salvo la reducción de dosis.
 - Alcanzan muestra necesaria.
 - Reconocen debilidades
 - El margen de no inferioridad es arbitrario por la escasez de estudios previos de no inferioridad y ninguno de estrategia o basado en brotes.
 - No es ciego pero el diseño del estudio cuyos resultados en el grupo de intervención son negativos (se espera mayor número de brotes) hace pensar que el ciego no habría mejorado los resultados.
 - Falta de una definición de brote.
 - Diferencias basales en los grupos.
 - **Comentario**
 - Es un ensayo de buena calidad.
 - El diseño y las explicaciones de los autores al mismo son muy complejas (de hecho han publicado un artículo de contenido exclusivamente metodológico).
 - **SIGN Checklist**
 - 1.1 Sí
 - 1.2 Sí
 - 1.3 No (no es ciego)
 - 1.4 No
 - 1.5 Sí (con mínimas diferencias)
 - 1.6 Sí
 - 1.7 Sí
 - 1.8 Sí
 - 1.9 Sí
 - 1.10 No aplica
 - 2.1 Calidad alta
 - 2.2 Sí
 - 2.3 Sí
 - Jadad 3
 - Nivel de evidencia:
 - Oxford: 1b.
 - SIGN: 1+.

Otras publicaciones sobre el ensayo DRESS:

- **den Broeder AA. 2013:** artículo sobre la metodología.
- **Herwaarden N. 2014:** resumen al Congreso ACR 2014 sobre la influencia de niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco.

Galloway JG. 2015

- Es un resumen al Congreso EULAR 2015
- **Objetivo del estudio:** Evaluar si la disminución de las dosis de anti-TNF ocasionan pérdida de respuesta.
- **Diseño del estudio:**
 - Estudio pragmático, multicéntrico y randomizado.
 - Participan 20 centros
- **Periodo de realización:**
 - No se especifica.
- **Población:** Pacientes con AR tratados con ADA o ETA con un FAME con baja actividad de la enfermedad estable (DAS28 < 3.2 durante al menos 3 meses).
Excluyen pacientes con enfermedad grave o con dosis altas de esteroides (> 10 mg/día).
- **Intervenciones:**
 - Intervención:
 - Fase 1 (0-6 meses):
 - Reducción del 33% de la dosis de anti-TNF
 - Reducción del 66% de la dosis de anti-TNF
 - Fase 2 (6-12 meses):
 - Pacientes que habían reducido la dosis lo suspendían
 - Pacientes con dosis estándar la reducían
 - Control:
 - Fase 1 (0-6 meses):
 - Mantenimiento de la dosis de antiTNF.

Si los pacientes con dosis reducidas se reactivaban (aumento del DAS28 > 0.6 y una o más articulaciones inflamadas) el anti-TNF se reinstauraba (o se volvía a dosis previa aunque no lo especifica)

- **Variables de desenlace:**
 - Tasa de reactivación.
 - DAS28
- **Resultados**
 - Muestra
 - 227 pacientes; 103 randomizados
 - Fase 1: 97
 - Fase 2: 74

	Control	33%	66%
	OR(IC95%)(66%vs33%)		
n	50	48	38

Reactivación (n;%) [*]	7 (14)	6 (13)	14 (37)	4.1 (1.3 – 14.5)
DAS28 6m (media; IC95)	2.2 (1.9 – 2.4)	2.1 (1.9 – 2.3)	2.0 (1.6 – 2.3)	
HAQ 6m (media; IC95)	0.73 (0.5–0.96)	0.78 (0.56–0.99)	0.72 (0.44– 1)	

* Los brotes se resolvieron tras reinstaurar anti-TNF.

- **Conclusión autores**

- Se mantiene la respuesta a anti-TNF después de la disminución en un tercio de la dosis.
- La disminución de la dosis en dos tercios resulta en un mayor número de reactivaciones que responden a la reinstauración de anti-TNF y no repercute en la evolución funcional.
- Algunos pacientes mantienen la respuesta tras la suspensión de anti-TNF.
 - El mantenimiento de anti-TNF con dosis bajas mantiene la respuesta y reduce los costes.

- **Comentario**

- Es un estudio con el diseño adecuado para responder a la pregunta en revisión.
- Creo que es un estudio de buena calidad pero en el que las escalas no pueden aplicarse correctamente ya que se dispone sólo de la comunicación a un congreso, no de la publicación definitiva.
- Sin embargo sólo se dispone de los resultados en forma de resumen al Congreso EULAR.
- Errores:
 - se habla continuamente de reinstauración de anti-TNF tras reactivación. Se supone que es vuelta a dosis estándar en aquellos pacientes en los que se ha disminuido la dosis aunque no se especifica.
 - La n total que se reporta en resultados no corresponde a la suma de las n que se reportan en la tabla.

- **SIGN Checklist**

- 1.1 Si
- 1.2 Sí
- 1.3 No se puede saber.
- 1.4 No se puede saber.
- 1.5 No se puede saber.
- 1.6 Sí
- 1.7 Si
- 1.8 No se puede saber
- 1.9 No se puede saber
- 1.10 No se puede saber

- 2.1 Calidad baja
- 2.2 Si
- 2.3 Si

- Jadad 1

- Nivel de evidencia:
 - o Oxford: 1b.
 - o SIGN: 1-

ADALIMUMAB, ETANERCEPT E INFLIXIMAB

de la Torre I. 2014

- **Objetivo del estudio:** estudiar la dosis de anti-TNF in pacientes con AR y evaluar si distintos patrones pueden controlar a los pacientes.
- **Diseño del estudio:**
 - o Estudio transversal, sin intervención.
 - o Participa un solo centro
- **Periodo de realización:**
 - o De octubre de 2010 a octubre de 2011
- **Población:** Pacientes con AR (criterios 1987) en tratamiento con ADA, ETA o IFX durante al menos 12 meses que acuden a control rutinario.
- **Intervenciones:**
 - o Intervención: dosis aumentada o disminuida (cambio de dosis o de intervalo).
 - o Control: Dosis estándar (ADA 40 mg/dos semanas; ETA: 25mg dos veces en semana o 50 mg/semana; IFX 3 mg/kg cada 8 semanas)
- **Variabes de desenlace:**
 - o Porcentaje de pacientes tratados con cada tratamiento.
 - o Dosis prescritas.
 - o Distribución de pacientes según actividad (DAS28)
 - Remisión: DAS28 < 2.6
 - Actividad baja: DAS28 2.6 - 3.2
 - Actividad moderada: DAS28: 3.2 – 5.1.
 - Actividad alta: DAS28 > 5.1
 - o Tratamientos concomitantes
- **Valoraciones:**
 - o Es transversal
- **Resultados**
 - o n = 195
 - 56 ADA
 - 81 ETA
 - 58 IFX
 - o Se divide a los pacientes según el tiempo de evolución de la enfermedad que, en el 42% de los casos, es de 10-20 años.
 - o Diferencias entre grupos:
 - En el grupo de duración de la enfermedad de 2-5 años había más tratados con ADA que con ETA
 - IFX se usaba más como fármaco de primera línea

- ETA era la opción más frecuente para la segunda línea.

	ADA		ETA		INF	
	Respuesta		Respuesta		Respuesta	
	Si	No	Sí	No	Sí	No
Dosis recomendada	55.10	62.5	45.28	57.14	15.79	17.39
Dosis reducida	36.73	25	52.83	35.71	7.89	8.7

- **Conclusión autores**

- Parece razonable, cuando se alcanza la respuesta clínica intentar reducir la dosis estándar para establecer una dosis mínima eficaz ya que las dosis optimizadas no parecen conducir a actividad alta.
- Reconocen algunas limitaciones
 - Es un estudio transversal lo que puede limitar la interpretación de los resultados. No se puede diferenciar la relación causa efecto de una relación casual.

- **Comentario**

- Es un estudio transversal.
- Sospecho que son datos parciales, los correspondientes a un solo centro del estudio de Ramírez-Herráiz E 2013
- No entiendo los resultados: en los tres tratamientos entre los pacientes sin respuesta, un mayor porcentaje está con dosis estándar que con reducida
- Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad
- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 3.
 - Oxford: 4.

de la Torre I. 2013

- Es el mismo estudio que de la Torre 2014 pero se incluye en la revisión porque aporta algunos datos de eficacia no descritos en dicho estudio.
- **Objetivo del estudio:** estimar el coste medio paciente-año de cada tratamiento anti-TNF basado en las dosis prescritas.
- **Diseño del estudio, periodo de realización, población, intervenciones y valoraciones** descritos en de la Torre 2014.
- **Variables de desenlace:**
 - Porcentaje de pacientes tratados con cada tratamiento.
 - Dosis prescritas.
 - Distribución de pacientes según actividad (DAS28)
 - Remisión: DAS28 < 2.6
 - Actividad baja: DAS28 2.6 - 3.2
 - Actividad moderada: DAS28: 3.2 – 5.1.
 - Actividad alta: DAS28 > 5.1
 - Tratamientos concomitantes

- **Resultados**

- n = 195
 - 56 ADA
 - 81 ETA
 - 58 IFX

Actividad (n;%)

	Remisión	Act baja	Respuesta	Act moderada	Act alta	
n	DAS28<2.6	DAS28:2.6-3.2	DAS28<3.2	DAS28:3.2-5.1	DAS28> 5.1	
ADA	56					
Dosis recomendada	39	16 (41)	8 (20.5)	24 (61.5)	13 (33.3)	2 (5.1)
Dosis reducida	14	9 (64.3)	1 (7.1)	10 (71.4)	3 (21.4)	1 (7.1)
ETA	81					
Dosis recomendada	59	27 (45.8)	6 (10.2)	33 (56)	22 (37.3)	4 (6.8)
Dosis reducida	22	11 (50)	6 (27.3)	17 (77.3)	2 (9.1)	3 (13.6)
IFX	58					
Dosis recomendada	16	6 (37.5)	1 (6.3)	7 (43.8)	7 (43.8)	2 (12.5)
Dosis reducida	2	1 (50)	0	1 (50)	0	1 (50)

- **Conclusión autores**

- Las modificaciones en la dosis de los anti-TNF podrían resultar en desviaciones económicas que deberían tenerse en cuenta para optimizar su eficiencia en la práctica clínica.
- Reconocen algunas limitaciones
 - Es un estudio transversal lo que puede limitar la interpretación de los resultados. No se puede diferenciar la relación causa efecto de una relación casual.
 - No pueden concluir implicaciones clínicas sobre la relación entre el cambio de dosis y la remisión medida según DAS28 en un momento concreto.

- **Comentario**

- Es un estudio transversal.
- Sospecho que son datos parciales, los correspondientes a un solo centro del estudio de Ramírez-Herráiz E 2013
- Los datos sobre eficacia son meramente descriptivos.
- Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad
- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 3.
 - Oxford: 4.

Ramírez-Herráiz E. 2013

- **Objetivo del estudio:** Valorar si, en práctica clínica, las dosis medias de ADA, ETA e INF difieren de las recomendadas en pacientes con AR, relacionar las dosis con la eficacia y evaluar las implicaciones económicas.
- **Diseño del estudio:**

- Estudio retrospectivo de revisión de historias
- Dos centros
- **Periodo de realización:**
 - Del 1 de octubre de 2006 a 30 de septiembre de 2010.
- **Población:** Pacientes con AR (criterios de 1987) tratados con ADA, ETA o IFX con o sin FAMEcs concomitantes y seguidos durante, al menos, 6 meses.

Se excluyeron pacientes tratados con otros biológicos, seguidos menos de 6 meses o participantes de ensayo clínico.

- **Intervenciones:**
 - Intervención: modificación de la dosis de ADA, ETA o IFX (tanto aumento como disminución).
 - Control: no modificación de dosis.
- **Variables de desenlace:**

Se evaluaron las siguientes variables

- Sociodemográficas (edad, sexo), evolución de la enfermedad y FAMEcs concomitantes.
- Actividad de la enfermedad (DAS28):
 - al inicio del tratamiento.
 - antes de cualquier cambio.
 - en la última visita.

Se consideran:

- controlados si $DAS28 < 3.2$
- no controlados si $DAS28 \geq 3.2$
- Dosis de fármaco y cualquier variación de la misma (estandarizadas y ajustadas al porcentaje medio de la dosis recomendada (considerada 100%). En el caso de INF se añadió el coste del hospital de día. Se tienen en cuenta, tanto la variación en la dosis como en el intervalo entre dosis. Se considera cambio de dosis si es $> 15\%$ de la dosis recomendada.

- Resultados

- Muestra
 - 198 pacientes; 215 casos:
 - 73 con ADA
 - 81 con ETA
 - 61 con INF
- Características basales similares.
- Porcentaje de pacientes:

	ADA		ETA		IFX	
	Control		Control		Control	
	Si	No	Sí	No	Sí	No
Dosis recomendada	55.10	62.5	45.28	57.14	15.79	17.39
Dosis reducida	36.73	25	52.83	35.71	7.89	8.7

- Conclusión autores

- La dosis media de ETA es significativamente menor que la de ADA e INF.

- En ciertos escenarios es posible reducir la dosis de anti-TNF y mantener baja actividad de la enfermedad.
- Reconocen limitaciones:
 - Estudio retrospectivo.
 - Participación de sólo dos hospitales.
 - Precios en España lo que limita la aplicabilidad de los resultados.
 - No se han incluido todos los biológicos.
 - Se valora sólo DAS28
- **Comentario**
 - Es un estudio retrospectivo más diseñado para el análisis de costes y en el que los únicos datos de eficacia que se aportan son los señalados en el apartado de resultados, datos que además no se analizan comparativamente.
 - Creo que parte de los datos de este estudio son los mismos que los de de la Torre I 2014
- Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad
- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 3.
 - Oxford: 4.

GLOBAL ANTI-TNF

Marks JL. 2015

- **Objetivo del estudio:** analizar si una estrategia de combinación de valoración clínica y ecográfica permite seleccionar pacientes con AR para reducción de dosis de anti-TNF.
- **Diseño del estudio:**
 - Estudio de práctica clínica diaria.
 - Participa un solo centro
- **Periodo de realización:**
 - de enero de 2012 a febrero de 2014
- **Población:** Pacientes con AR (EULAR/ACR 2010):
 - en tratamiento con anti-TNF durante más de un año
 - sin corticoides
 - en remisión ($DAS28 \leq 2.6$) y sin sinovitis en ecografía durante más de 6 meses..
- **Intervenciones:**
 - Intervención: un tercio de reducción en la dosis:
 - ADA: 40 mg cada 3 semanas
 - ETA: 50 mg cada 10 días
 - IFX: 2 mg/kg por infusión
 - CZP: 200 mg cada 3 semanas.
 - GLM: 50 mg cada 6 semanas.
 - Control: no cambio de dosis.
En caso de reactivación se vuelve a la dosis plena del fármaco.
- **Variables de desenlace:**

- Pérdida de remisión:
 - DAS28 \geq 2.6
 - Presencia de sinovitis en la ecografía (PD) en cualquier articulación
 - Reactivación según el paciente
- **Valoraciones:**
 - A las 12 semanas tras el cambio.
 - Cada 24 semanas después
- **Otra metodología:**
 - Exponen aspectos éticos.
 - Análisis uni y multivariante.
- **Resultados**
 - n =
 - 193 reciben un biológico
 - 219 reciben anti-TNF
 - 115 cumplen criterios
 - 70 aceptan reducción de dosis
 - Evolución de la enfermedad: 10.54 años.
 - Características basales similares aunque los que optimizan son algo más mayores
- Reactivación: 32 (40%) a los 7.65 ± 5.17 meses
- Remisión: 37 (54%) tras 10.2 ± 6.52 meses
 - 96% a los 3 meses
 - 63% a los 6 meses
 - 37% a los 9 meses
 - 34% a los 18 meses
- 88% mantienen al menos LDA (DAS28 $<$ 3.2 y PD \leq 1) a los 6 meses.
- Tras volver a dosis inicial:
 - 6 (19%): remisión DAS28 y ecográfica
 - 6 (19%): remisión DAS28 pero sinovitis en ecografía
 - 15 (47%): LDA (DAS28 \geq 2.6 y $<$ 3.2)
 - 5 (15%): actividad moderada (DAS28 \geq 3.2 y $<$ 5.1)
 - ningún paciente con actividad alta.
- Los factores asociados a remisión son:
 - Menor DAS al inicio del anti-TNF
 - FR negativo
- **Conclusión autores**
 - La reducción de un tercio de la dosis de los anti-TNF es posible en algunos pacientes con AR de larga evolución y puede hacerse con seguridad en la práctica clínica diaria.
 - La ecografía, además de la valoración clínica y las características de la enfermedad, pueden ayudar en la identificación y monitorización de los pacientes optimizables.
 - Ventajas:
 - Estudio en práctica clínica diaria.
 - Empleo de ecografía como ayuda en la decisión de optimización.

- Limitaciones:
 - Variabilidad dependiente de observador de la ecografía.
 - Un único valorador de eficacia clínica y ecografía.
 - No controlan tratamientos concomitantes ni otros factores que pueden influir en la valoración ecográfica.
 - No utilizan índice ecográfico.
 - El empleo de los criterios de remisión y LDA de EULAR puede haber llevado a la sobreidentificación de reactivación lo que podría haber subestimado el verdadero valor de la optimización.
- **Comentario**
 - Es un estudio de práctica clínica diaria.
 - No diferencia entre los distintos anti-TNF
- Al tratarse de un estudio de práctica clínica diaria no se aplican escalas SIGN ni Jadad
- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 3.
 - Oxford: 3b.

TOCILIZUMAB

Epis O. 2015

- **Objetivo del estudio:** Los autores no exponen el objetivo en el artículo pero estudian resultados de eficacia tras la disminución de dosis de TCZ.
- **Diseño del estudio:**
 - Estudio piloto pequeño, observacional, descriptivo.
 - Participa un solo centro.
- **Periodo de realización:**
 - No se especifican fechas
 - 12 meses de seguimiento.
- **Población:** Pacientes con AR en tratamiento con TCZ a dosis estándar durante 12 meses y remisión clínica durante al menos 6 meses.
- **Intervenciones:**
 - Intervención: reducción de la dosis de ABA intravenoso a 4 mg/Kg/mes
 - Control: no hayNo se especifican tratamientos concomitantes
Si reactivación: vuelta a dosis estándar de ABA.
- **Variables de desenlace:**
 - VAS
 - HAQ
 - CDAI
 - SDAI
 - Ecografía
- **Valoraciones:**
 - Se valoran mensualmente.

- **Resultados**

- Muestra
 - 10 pacientes
 - Pérdidas: 3 (2 por pérdida de eficacia y 1 por efecto adverso, neoplasia).

- No se especifica tiempo de evolución de la enfermedad.

	Basal	12 meses
	media ± ¿?	media ± ¿?
DAS28VSG	1.7 ± 1.1	2.4 ± 1.2
DAS28PCR	1.5 ± 0.8	2.2 ± 0.5
HAQ	0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.4
CDAI	3.1 ± 2.9	4.7 ± 2.8
SDAI	3.2 ± 2.9	4.8 ± 2.8

Al final del período de observación, todos los pacientes mostraban remisión de la enfermedad estable aunque con un ligero empeoramiento de todas las escalas.

Dos pacientes sufren reactivación de la enfermedad, a los 2 y 4 meses de seguimiento, se reinstaura la dosis estándar de TCZ y a los 12 meses ambos están en remisión clínica.

Aportan, además, datos de ecografía.

- **Conclusión autores**

- Sus hallazgos apoyan el uso potencial de TCZ a la dosis reducida de 4 mg/Kg para mantener la remisión clínica y radiográfica.
- En el caso de reactivación de la enfermedad el restablecimiento de la dosis estándar puede restaurar la remisión.
- Reconocen las limitaciones que les impiden conclusiones definitivas:
 - Estudio piloto, preliminar y descriptivo.

- **Comentario**

- Es un estudio descriptivo y con un tamaño muestral muy pequeño.
 - En los datos del análisis estadístico se especifica que es la media pero ni siquiera si es error o desviación estándar.
 - Se habla de dosis estándar de TCZ pero no se especifica ¿8 mg/Kg?
- Al tratarse de un estudio descriptivo y de muestra muy pequeña, no se aplican escalas.
- Nivel de evidencia:
- SIGN: 2-
 - Oxford: 4.

van Herwaarden N. 2014

- **Objetivo del estudio:** Examinar la proporción de pacientes con AR con éxito en la reducción de dosis de TCZ a 4 mg/Kg tras alcanzar baja actividad de la enfermedad con 8 mg/Kg
- **Diseño del estudio:**
 - Estudio retrospectivo y observacional.

- Un único centro
- **Periodo de realización:**
 - De septiembre de 2010 a abril de 2013.
 - 6 meses de seguimiento tras optimización de dosis ó reintensificación.
- **Población:** Pacientes con AR (criterios de 2010 y/o 1987) que comienzan con TCZ 8 mg/Kg/mes, tras 6 meses, si baja actividad de la enfermedad (DAS28<3.2 y/o opinión del reumatólogo), se reduce dosis a 4 mg/Kg/mes.
Se excluyen pacientes en los que la optimización de dosis es debida a EA.
- **Intervenciones:**
 - Intervención: reducción de dosis de TCZ a 4 mg/Kg/mes
 - Control: no aplicable.

Aunque no se hace referencia a FAMEs concomitantes en resultados sí se aportan datos

Si reactivación (DAS28 ≥ 3.2 y/o opinión del reumatólogo), se vuelve a intensificar TCZ a 8 mg/Kg/mes.

- **Variables de desenlace:**
 - Variable primaria: porcentaje de pacientes con éxito tras la reducción de dosis de TCZ.
 - Variables secundarias:
 - Tiempo hasta la reactivación
 - Incidencia de ineficacia tras la reintensificación.

Utilizan el DAS28.

- **Valoraciones:**
 - Se valoran a los 3 y 6 meses de los cambios de dosis (optimización o intensificación).
- **Resultados**
 - Muestra
 - 22 pacientes
 - Pérdidas: 2 tras optimización y 1 tras reintensificación, los tres por EA.
 - Características basales similares entre el grupo de pacientes que mantienen baja actividad de la enfermedad y el que sufre reactivación.
 - Duración de la enfermedad: 10 (5 – 17)
 - Duración del tratamiento a dosis de 8 mg/Kg/mes antes de optimización: 11 meses ± 6.2 (DE).
 - Mantienen reducción de dosis:
 - A los tres meses: 17 de 22 (77% ;IC:54-91)
 - A los seis meses: 11 de 20 (55%; IC: 32-76)
 - DAS28 (media ± DE)

Basal	2.3 ± 0.9
Tres meses	2.7 ± 1.2
Seis meses	2.5 ± 1
 - 9 reactivaciones
 - 7 (78%) ocurrieron en las primeras 16 semanas tras la bajada de dosis.

- En 7 se reintensifica TCZ a 8 mg/Kg/mes.
- En 2 se reintensifica TCZ a 6 mg/Kg/mes por EA
- 8 recuperan baja actividad de la enfermedad (un paciente más de 6 meses después).
- DAS28 (media \pm DE)

Tres meses	2.8 \pm 1
Seis meses	2.8 \pm 1
- o Medicación concomitante
 - FAME:
 - 1 suspende
 - 2 reducen dosis
 - 1 aumenta dosis.

Todos mantienen dosis reducida de TCZ a los 6 meses.

 - Corticoides:
 - 2 pacientes precisan aumento de esteroides (los dos reintensificados)
 - 4 pacientes reducen/suspenden dosis tras reducción de TCZ (3 precisan reintensificación de TCZ)
 - 7 requieren infiltración o dosis intramuscular (4 con reintensificación de TCZ).
- **Conclusión autores**
 - o Es posible la reducción de TCZ de 8 a 4 mg/Kg/mes en la mayoría de los pacientes con AR respondedores.
 - o Quedan importantes cuestiones por responder:
 - Seguridad
 - Coste-eficacia
 - Riesgo de progresión radiográfica
 - Identificación de factores predictores.
 - o Reconocen limitaciones:
 - Muestra pequeña que les impide encontrar predictores de éxito para la reducción de dosis.
 - Falta de grupo control.
- **Comentario**
 - o Es un estudio retrospectivo, descriptivo y con un tamaño muestral muy pequeño, con todas las limitaciones metodológicas que esto implica.
- Al tratarse de un estudio descriptivo y de muestra muy pequeña, no se aplican escalas
- Nivel de evidencia:
 - o SIGN: 3.
 - o Oxford: 4.

ABATACEPT

Westhovens R. 2015

- **Objetivo del estudio:** Evaluar el impacto en la actividad de la enfermedad de la reducción de ABA intravenoso de 10 a 5 mg/Kg en pacientes que han alcanzado un DAS28 VSG < 2.6 tras dos años de tratamiento.
- **Diseño del estudio:**
 - Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, de dos ramas, diseño paralelo.
 - NCT00989235
 - Es un subestudio del AGREE (pacientes con AR de ≤ 2 años de evolución, con ≥ 12 articulaciones dolorosas y ≥ 10 articulaciones inflamadas, PCR ≥ 0.45 mg/dl, FR y/o anti-CCP2 y con erosión radiográfica y naive a MTX; primer año ABA/PBO + MTX; segundo año abierto, todos ABA+MTX).
 - 12 meses de duración
 - Participan 35 de los 87 centros que participaron en el estudio inicial.
- **Periodo de realización:**
 - No se especifican fechas
 - Tras finalización estudio AGREE
 - 12 meses.
- **Población:** Pacientes con AR de ≤ 2 años de evolución, erosiva y seropositiva en el momento de inclusión en el estudio AGREE, con DAS28 VSG < 2.6 en el momento de finalización de dicho estudio (dos años; día 701).
- **Intervenciones:**
 - Intervención: ABA intravenoso 5 mg/Kg/mes
 - Control: ABA intravenoso 10 mg/Kg/mesAmbas según rango de peso
No se permite ajuste de dosis
Se permiten FAMEs concomitantes
Si reactivación: aumento de FAME / aumento de esteroides / abandono doble ciego y ABA 10 mg/Kg.
- **Variables de desenlace:**
 - Variable primaria; tiempo hasta reactivación:
 - FAME adicional
 - ≥ 2 ciclos de esteroides a dosis altas.
 - ABA 10 mg/Kg
 - DAS28 PCR ≥ 3.2 en dos visitas consecutivas.
 - Variables secundarias:
 - Actividad de la enfermedad (DAS28 PCR).
 - Porcentaje de pacientes que modifican el tratamiento (adición de FAME, ≥ 2 ciclos de esteroides a dosis altas o ABA 10 mg/Kg) o tienen un DAS28 PCR ≥ 3.52 en dos valoraciones consecutivas).
 - Porcentaje de pacientes que pierden el estado de remisión (DAS28 PCR ≥ 2.6) en cualquier momento.
 - HAQ.
 - Recogen también variables de seguridad y tolerabilidad, concentraciones de fármaco y de anticuerpos antifármaco.

Utilizan el DAS28 VSG para la inclusión y el DAS28 PCR en el seguimiento

El análisis se hace por imputación :

por *last observation carried* para valores no disponibles.

por *last assessment* para pacientes que modificaron el tratamiento.

- **Valoraciones:**

- Se valoran mensualmente.

- **Resultados**

- Muestra
 - 108 pacientes
 - 58: 10 mg/Kg
 - 50: 5 mg/Kg
 - Pérdidas: 3 (1 por pérdida de eficacia) / 5 (1 por efecto adverso)
 - ABA 10 mg/Kg: 4 / 4.
- Características basales similares en ambos grupos
- Duración de la enfermedad: 2.2 ± 0.4

	10 mg/Kg n (% ó DE)	5 mg/Kg n (% ó DE)	HR (IC95%)
Reactivación	18 (31)	17 (34)	0.87(0.45-1.69)
Dos DAS28 PCR ≥3.2	13 (22.4)	11 (22)	
Modificación tto	6 (10.3)	9 (18)	
FAME adic	2 (0.4)	6 (12)	
Esteroides AD	0	0	
ABA 10 mg(Kg)	4 (6.9)	4 (8)	
Pérdida de remisión	31 (53.4)	32 (64)	
Cambio medio DAS28 PCR	0.27 (0.10)	0.25 (0.11)	
Cambio medio HAQ	-0.07 (0.04)	0.06 (0.05)	

De los 4 pacientes que aumentaron ABA a 10 mg/Kg del grupo inicial de 5 mg/Kg, 3 tenían DAS28 PCR < 2.6 a los 12 meses).

Aportan, además, datos de seguridad, de farmacocinética y de inmunogenicidad.

- **Conclusión autores**

- La baja actividad de la enfermedad puede mantenerse en pacientes con AR precoz y mal pronóstico con DAS28 PCR < 2.6 tras dos años de ABA IV (10 mg/Kg) y MTX tras reducir la dosis de ABA a 5 mg/Kg mensual.
- Teniendo en cuenta que el tratamiento precoz puede alterar el curso de la enfermedad y beneficios en cuanto a seguridad y gasto de evitar la exposición innecesaria al fármaco, la opción de inducción con un biológico (en combinación con MTX) seguida de reducción de su dosis puede ser una opción terapéutica en pacientes con AR precoz que han alcanzado DAS28 VSG < 2.6.
- Reconocen limitaciones:
 - Muestra pequeña
 - Población seleccionada:

- AR precoz
- En remisión tras dos años de tratamiento con ABA (10 mg/Kg).
- Variable empleada, DAS28 PCR (por consistencia con resultados del AGREE) sin aplicar los criterios de remisión del ACR.
- Empleo de dos medidas diferentes (DAS28 VSG para la inclusión y DAS28 PCR para el seguimiento).
- **Comentario**
 - Es un ensayo de aceptable calidad que responde a la pregunta en revisión para ABA.
 - Los resultados son aplicables a una población similar a la incluida en el estudio.
- **SIGN Checklist**
 - 1.1 Si
 - 1.2 No se puede saber (no especifican el método de randomización)
 - 1.3 No se puede saber (no especifican el método de randomización)
 - 1.4 Si (aunque no especifican el método)
 - 1.5 Si
 - 1.6 No. Se permiten cambios de tratamiento que se utilizan para el análisis
 - 1.7 Si
 - 1.8 Sí
 - 1.9 Si
 - 1.10 No se puede saber (no se aportan datos individuales de los centros).
- 2.1 Calidad aceptable
- 2.2 Si
- 2.3 Si
- Jadad: 3
- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 1+.
 - Oxford: 1b.

GLOBAL

Haschka J. 2015

- Estudio RETRO (Reduction of Therapy in patients with Rheumatoid arthritis Ongoing remission). Análisis interino.
- EudraCT 2009-015740-42
- **Objetivo del estudio:** Evaluar la posibilidad de disminuir o suspender el tratamiento antireumático en pacientes con AR en remisión estable.
- **Diseño del estudio:**

- Estudio fase 3, multicéntrico, randomizado, abierto, prospectivo, controlado y en grupos paralelos.
- EudraCT 2009-015740-42.
- 11 centros diferentes
- **Periodo de realización:**
 - De mayo de 2010 a mayo de 2013.
 - 12 meses de seguimiento
- **Población:** Pacientes con AR (criterios de 2010) con al menos 12 meses de remisión estable con un DAS28VSG < 2.6 durante, al menos, 6 meses.
 - La remisión debía haberse documentado en al menos tres visitas secuenciales en 6 meses.
 - Los pacientes tenían que recibir tratamiento estable con FAMEs convencionales (MTX, LEFLU, OHCL y SSZ) y/o FAMEs biológicos (INF, ADA, ETA, GOLLI, CERTO, TCZ) sin cambio de dosis en los últimos 6 meses.

Se excluyeron pacientes tratados en los 12 meses previos con:

- RITU o ABA
- Esteroides > 5 mg/día.
- **Intervenciones:**
 - Intervención:
 - Reducción: reducción de FAMEs convencionales y/o biológicos al 50%.
 - Suspensión: reducción de la dosis al 50% durante 6 meses antes de la suspensión completa.
 - Control: continuación: mantenimiento del tratamiento a dosis plenas durante 12 meses.

La dosis de FAMEs convencionales o TCZ se redujo al 50% sin cambio en el intervalo entre dosis.

La dosis de anti-TNF se redujo duplicando el tiempo entre administraciones.

Los corticoides (≤ 5 mg/día) se redujeron como los FAMEs convencionales.

Se permitía el uso de AINEs a demanda.

- En caso de reactivación, si se había reducido la dosis, se volvía al régimen inicial de tratamiento y se iniciaba fase de observación del estudio.
- **Variables de desenlace:**
 - Variable primaria: mantenimiento de la remisión durante 12 meses.
 - Variable secundaria: predictores de reactivación en pacientes con reducción de dosis o suspensión.

Variable de actividad: DAS28VSG

Reactivación: pérdida de la remisión, DAS28VSG > 2.6.

Otras variables:

- Criterios de remisión booleana ACR/EULAR,
- HAQ
- Edad, sexo, IMC, duración de la enfermedad, duración de la remisión, FR y anti-CCP, tratamiento concomitante.

- **Valoraciones:**
 - Se valoran basal, a los 3, 6, 9 y 12 meses.
- **Otra metodología:**
 - Calculan tamaño muestral
 - Describen método de randomización
 - Análisis:
 - Descriptivo
 - Análisis multivariable con regresión logística.
- **Resultados**
 - Muestra
 - 101 pacientes
 - Pérdidas: 2 tras optimización y 1 tras reintensificación, los tres por EA.
 - Características basales similares entre los tres grupos.
 - Duración de la enfermedad: 5 ± 7
 - Tratamiento con biológicos: 40.6% (75.6% anti-TNF).

	Total n (%)	Mto %	Reducción % (p)	Suspensión % (p)	Red+Sus n (%)
Reactivación	34 (33.7)	15.85 %	38.9% (0.036)	51.9% (0.003)	28 (44.4)

No diferencias en la reactivación entre los brazos de reducción y suspensión
La mayoría de las reactivaciones ocurrieron en los primeros 6 meses

No hacen un análisis por separado de los grupos con FAMEs convencionales y biológicos.

Con respecto a los datos que aportan sobre tratamiento biológico

- Muestran una curva Kaplan-Meier de supervivencia de remisión en pacientes con/sin biológicos en la que aparentemente no hay diferencias aunque no aportan datos ni p.
- No hay diferencias en el porcentaje de pacientes tratados con biológicos entre los pacientes que mantienen remisión y los que sufren reactivación (37.3 (25) vs 47.1 (16); p = 0.395.
- En el análisis multivariable (regresión logística) el tratamiento con biológicos no resulta un predictor de reactivación tanto si se excluye la VSG basal del análisis (B: 0.502; Wald: 0.775; p: 0.379; OR: 0.652; IC95%: 0.540 – 5.049) como si se incluye (B: 0.701; Wald: 1.442; p: 0.230; OR: 2.016; IC95%: 0.642 – 6.330)
- **Conclusión autores**
 - El estudio sugiere que la optimización de dosis e incluso la suspensión del tratamiento antireumático es posible y permite mantener la remisión en más de la mitad de los pacientes durante un año.
 - Los pacientes con anti-CCP tienen un mayor riesgo de reactivación.
 - Reconocen fortalezas:
 - Realización en el contexto de práctica clínica habitual, aplicable a la mayoría de los pacientes con AR.
 - Diseño prospectivo, randomizado y controlado.
 - Criterio riguroso de remisión estable.
 - Reconocen limitaciones:

- Falta de datos radiológicos.
- Falta de ciego.
- Pequeñas diferencias basales en la duración de la enfermedad y el uso de MTX.
- 12 meses de seguimiento.
- **Comentario**
 - o Se trata de un estudio muy bien diseñado, aunque abierto.
 - o No analizan por separado los datos de optimización de los biológicos.
 - o Al ser un análisis interino, es probable que en los próximos años publiquen más resultados.
- Al no aportar datos específicos sobre el tratamiento con biológicos y aportar sólo datos indirectos, no se aplican escalas.
- Nivel de evidencia:
 - o SIGN: 2++.
 - o Oxford: 3b.

Inciarte-Mundo J. 2014

- **Objetivo del estudio:**
 - o Describir la experiencia de los autores en la reducción de dosis de fármacos biológicos en un grupo de pacientes con enfermedades reumáticas en condiciones de práctica clínica.
 - o Analizar cuantos pacientes estaban recibiendo una dosis reducida del fármaco biológico en el momento del análisis, estudiar sus características y compararlo con el grupo de pacientes con dosis estándar.
- **Diseño del estudio:**
 - o Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo.
 - o Participa un solo centro.
- **Periodo de realización:**
 - o De junio a noviembre de 2011.
- **Población:** Pacientes atendidos en la consulta de la Unidad de Artritis que habían recibido al menos una dosis de fármaco biológico en el año 2011.
- **Intervenciones:**
 - o Intervención: dosis reducida (DR): pauta de tratamiento inferior a la recomendada en la ficha técnica de cada producto, por dosis menores o aumento de los intervalos entre dosis.
 - o Control: dosis estándar (DE).

La pauta reducida se estableció, sobre la base de un control adecuado y mantenido de la actividad de la enfermedad, según práctica clínica sin protocolo ni estrategia establecida.

Se excluyen pacientes en los que se retiró el fármaco biológico por efecto adverso.

Incluyen pacientes tratados con ADA, ETA, IFX y TCZ.
- **Variables de desenlace:**

- Variables demográficas.
- Diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad.
- Tratamientos previos.
- Tratamiento biológico (fármaco, dosis y duración).
- Tratamiento concomitante.
- En pacientes con AR:
 - VSG y PCR al inicio del biológico
 - DAS28 en el momento de recogida de datos.
- En pacientes con dosis reducida:
 - Motivo de reducción de dosis
 - Tiempo en dosis reducida
 - Mantenimiento o no de la dosis reducida en el momento de la recogida de datos.
- **Valoraciones:**
 - Es retrospectivo
- **Resultados**
 - Muestra
 - Inicialmente 169 pacientes.
 - Finalmente incluidos: 153
 - Excluidos
 - No biológico en el momento de la evaluación: 2
 - Duración del tratamiento menor de 6 meses: 14
 - Pacientes con AR:
 - 82 (53.5%)
 - 42.6% de todas las AR.
 - DR:
 - Menos FAMEcs
 - Menos corticoides.
 - Motivo de reducción de dosis:
 - Remisión de la enfermedad (DAS28 ≤ 2.6) en 32 (91.4%)
 - Baja actividad (DAS28 ≤ 3.2 y > 2.6) en 3 (8.6%)
 - Tiempo de reducción de dosis: 13.6 ± 11.9 meses.

	DE	DR	
VSG	22.7 ± 17.1	10.1 ± 5.8	< 0.0001
PCR	0.9 ± 1.2	0.17 ± 1.2	< 0.0001
DAS28	3.2 ± 1	2.28 ± 0.66	< 0.0001
Remisión (DAS28 ≤ 2.6) (n; %)	16 (34)	29 (82.9)	<0.0001
Baja act/remisión (DAS28 ≤ 3.2)(n; %)	28 (59.6)	31 (88.6)	0.001

- **Conclusión autores**
 - Es posible reducir la dosis de agentes biológicos en pacientes con artropatías inflamatorias en remisión o baja actividad tratados inicialmente con dosis estándar con un control adecuado de la enfermedad en muchos casos en la práctica clínica habitual.
 - Reconocen limitaciones:

- Estudio observacional, de práctica clínica, con muestra reducida.
- Reducción de dosis empírica y progresiva.
- Estudio transversal que impide valorar la evolución a largo plazo de los pacientes a los que se ha reducido la dosis.
- Experiencia en ADA, ETA y TCZ, mucho menor en IFX y nula en CZP, GOL, ABT y RTX.
- No se evalúan seguridad ni costes.
- **Comentario**
 - o Es un estudio transversal observacional y descriptivo en el que se incluyen distintas enfermedades y fármacos.
 - o Se han extraído los datos correspondientes a AR aunque estos datos no son diferenciados por fármaco.
- Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad
- Nivel de evidencia:
 - o SIGN: 3.
 - o Oxford: 4.

Maneiro JR. 2014

- **Objetivo del estudio:**
 - o Analizar la eficacia de un régimen de optimización de tratamientos biológicos en pacientes con AR.
- **Diseño del estudio:**
 - o Estudio retrospectivo y observacional.
 - o Participa un solo centro.
- **Periodo de realización:**
 - o De enero de 2009 a septiembre de 2012.
- **Población:** Pacientes diagnosticados de AR tratados con anti-TNF, ABT o TCZ y con optimización.
- **Intervenciones:**
 - o Intervención: optimización de dosis según un protocolo:
 - IFX: De 5 a 3 mg/Kg o de 6 a 8 semanas.
 - ETA: de 7 a 10 días.
 - ADA y CTZ: de dos a três semanas.
 - TCZ: de 8 a 4 mg/Kg.
 - ABA:
 - si peso > 60 Kg: de 750 a 500 mg.
 - si peso < 60 Kg: de 4 a 6 semanas.
 - o Control: no hay
- Optimización si:
 - DAS28VSG < 2.6 en AR precoz (\leq 2 años)
 - DAS28VSG < 3.2 mantenido en AR establecida.
- Visitas y otros tratamientos a criterio del reumatólogo encargado.
- **Variables de desenlace:**

- Primaria: tiempo hasta la reactivación
 - aumento del DAS28VSG < 20% respecto al basal.
 - Cualquier aumento en la dosis o frecuencia del biológico, FAMEcs o esteroides.
 y factores predictores.
- Secundarias:
 - Diferencias en DAS28VSG a los 6 y 12 meses respecto a basal.
 - Diferencias en HAQ a los 6 y 12 meses respecto a basal.
 - Reactivación definida como aumento del DAS28VSG > 20% respecto al basal y presencia de al menos una articulación inflamada en cualquier evaluación tras la optimización.
- **Metodología**
 - Análisis de supervivencia.
- **Valoraciones:**
 - Es retrospectivo
- **Resultados**
 - Muestra
 - 64 pacientes.
 - Duración de la enfermedad: 10.63 (6.78 – 13.81)

% (IC 95%)

	6 meses	12 meses	18 meses
Total			
n	51	36	27
Reactivación	9.8 (4.4 – 20.2)	31.4 (20.7 – 45.7)	44.6 (32.4 – 58.9)
+ ≥ 1 inflamada	1.6 (0.2 – 11.2)	17.2 (9.0 – 31.7)	27.1 (16.3 – 43)
ABA			
n	3	2	2
Reactivación	57.3 (22.8 – 93.8)	90.5 (62.6 – 99.6)	95.2 (74.1 – 99.9)
+ ≥ 1 inflamada	0.0	66.7 (22.6 – 99.1)	66.7 (22.6 – 99.1)
ADA			
n	9	8	7
Reactivación	0.0	30.8 (11.1 – 68.2)	30.8 (11.1 – 68.2)
+ ≥ 1 inflamada	0.0	11.1 (1.6 – 56.7)	11.1 (1.6 – 56.7)
CZP			
n	2	0	0
Reactivación	50 (8.9 – 99.4)	--	--
+ ≥ 1 inflamada	0.0	--	--
ETA			
n	24	17	13
Reactivación	0.0	11.1 (2.9 – 37.5)	36.9 (19.6 – 62)
+ ≥ 1 inflamada	0.0	5.5 (0.8 – 33.3)	28.4 (12.9 – 55.52)
IFX			
n	10	7	5
Reactivación	0.0	25 (6.9 – 68.5)	25 (6.9 – 68.5)

	+ ≥ 1 inflamada	0.0	25 (6.9 – 68.5)	25 (6.9 – 68.5)
TCZ	n	5	4	3
	Reactivación	23.4 (6.4 – 65.6)	42.5 (15.1 – 84.7)	61.7 (27.5 – 94.2)
	+ ≥ 1 inflamada	12.5 (1.8 – 61.3)	34.3 (9.1 – 84.2)	34.3 (9.1 – 84.2)
	○ Tiempo hasta reactivación:			
	- ABT:	10 (5 – 18)		
	- ADA:	19 (18 – 19)		
	- ETA:	15.5 (8 – 20.5)		
	- IFX:	16.5 (7 – 20)		
	- TCZ:	10 (4 – 18)		
	○ DAS28VSG en el momento de reactivación:	3.44 (2.94 – 4.79)		
	○ Variables asociadas con reactivación en el análisis univariante, no en el multivariante:			
	- Tipo de biológico (p<0.001)			
	- Número de biológicos previos (p<0.001)			
	- Tiempo en remisión (p<0.015)			
	- Artritis erosiva (p = 0.045)			
			6 meses	12 meses
	DDAS28VSG (media (IC95%) p)	0.09 (-0.12 – 0.32) 0.37		-0.21 (-0.54 – 0.12)
	0.20			
	DHAQ (media(IC95%) p)	-0.03 (-0.15 – 0.09) 0.61		-0.02 (-0.11 – 0.05)
	0.51			
-	Conclusión autores			
	○ La disminución de la dosis en pacientes con AR tratados con biológicos supone un bajo porcentaje de reactivación.			
	○ Efectos beneficiosos de esta estrategia incluyen la reducción del coste y menos efectos secundarios.			
	○ Reconocen limitaciones:			
	- Pequeño tamaño muestral (sobre todo en el caso de algunos biológicos).			
	- La variable baja actividad de la enfermedad puede no ser adecuada.			
	○ Reconocen fortalezas:			
	- Pacientes con diferentes características.			
	- Seguimiento de 18 meses en el 60% de los pacientes.			
-	Comentario			
	○ Es un estudio retrospectivo, observacional y de pequeño tamaño.			
	○ No se justifica bien la inclusión de al menos una articulación inflamada en la definición de reactivación y las diferencias en los resultados que esto supone.			
	○ Reportan resultados diferenciados por fármaco pero lo hacen sólo en una tabla, no hacen referencia a ellos en el apartado de resultados y creo que por la n no se deben tener en cuenta.			
-	Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad			

- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 3.
 - Oxford: 4.

3. Resumen de la evidencia encontrada

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	NE
La tasa de recaídas en pacientes con artritis reumatoide tras la optimización de TB es de:	
- 13 – 55% para adalimumab y etanercept, medida de forma global (Fautrel 2015; van Herwaarden 2015)	1+
- 40% para adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab y golimumab, medida de forma global (Marks 2015)	3
- 42.5 – 45% para tocilizumab (Maneiro 2014; van Herwaarden 2014)	3
- 50% para abatacept (Westhovens 2015)	1+
- 38.9% para infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab y tocilizumab, medida de forma global (Haschka 2015)	2++
- 25% para infliximab (Maneiro 2014)	3

A pesar de lo extenso de la revisión sólo cuatro de los estudios incluidos pueden ser considerados de calidad y con un diseño adecuado para contestar a la pregunta en revisión (**Galloway 2015, Fautrel 2015, Rafffeiner 2015, van Herwaarden 2015 y Westhovens 2015**) y de ellos, en el de **Rafffeiner 2015** no se reporta el desenlace incluido en la pregunta.

En la anterior tabla se resume la evidencia limitada a la pregunta en revisión sobre la tasa de recaídas de los pacientes.

Sin embargo, los autores de la revisión quieren comentar algunos aspectos interesantes tras su realización.

La eficacia tras la optimización de las dosis de fármacos biológicos se ha evaluado de forma extensa, no sólo limitada a valorar la tasa de recaídas, con criterios variados y validados, en base a los cuales, todos los autores concluyen en sus estudios resultados consistentes según los cuales afirman que, a pesar del riesgo de reactivación de la enfermedad, dichos resultados apoyan la optimización de dosis de todos los biológicos estudiados. Esta conclusión de todos los estudios revisados se apoya, además, en el hallazgo de que, en los pacientes que sufren reactivación, la reinstauración de las dosis previas eficaces o dosis estándar del biológico optimizado consigue el control de la actividad de la enfermedad en la mayoría de los casos.

Además, en la mayoría de los estudios, y ante el riesgo de reactivación de la enfermedad, se menciona la necesidad de determinar aquellos factores que pueden predecir dicha reactivación. En algunos de los estudios incluidos en la revisión se han valorado dichos factores pero, ninguno de ellos ha sido diseñado para este propósito, que tampoco es el objetivo de esta revisión por lo que los autores de la misma se han limitado a señalar, en el resumen, aquellos estudios en los que se ha tenido en cuenta este aspecto.

Además, conviene resumir las características de los pacientes incluidos en los estudios para delimitar la población en la que serían aplicables los resultados de los mismos:

- Artritis reumatoide con un tiempo de evolución de 1 a más de 20 años. Sólo en un estudio se incluyeron pacientes con una evolución media de la enfermedad de 2 años (**Westhovens 2015**)
- En todos los estudios se han incluido pacientes previamente tratados con el biológico en estudio a dosis estándar y con la actividad de la enfermedad controlada y valorada con distintos criterios (remisión, baja actividad de la enfermedad según DAS28 o ACR) durante un tiempo de 6-12 meses antes del inicio de la optimización.
- En todos los estudios predomina el empleo de la TB en combinación con un FAMEcs, en algunos como criterio de inclusión en el estudio y en otros en un porcentaje significativo de pacientes.
- Las pautas de optimización son constantes en un primer paso para ETA y ADA, TB de las que se dispone de varios estudios.
- El tiempo de seguimiento tras la optimización también es variado pero oscila entre 6 y 24 meses.

Los autores de la revisión quieren reseñar, además, algunas argumentaciones curiosas sobre el tema en revisión:

- En el artículo de **Hsu L 2014**, excluido de la revisión tras la lectura de texto completo, se expone un modelo farmacocinético / farmacodinámico según el cual se podrían obtener respuestas clínicas similares con dosis menores del fármaco. Los autores incluso proponen distintos regímenes terapéuticos que, según su modelo, tendrían eficacia similar con dosis reducidas del fármaco.
- **Raffeiner** argumenta, en su artículo de 2015 el por qué de la versatilidad de etanercept para la optimización:
 - Es previsible que, en remisión, los niveles circulantes de TNF sean menores que en actividad por lo que dosis menores de ETA podrían ser suficientes.
 - La farmacocinética y dinámica de ETA es diferente a otros anti-TNF lo que le hace más versátil para modificaciones de dosis.
 - Las concentraciones máximas y el área bajo la curva son similares con ETA 25 mg/semana y 50 mg/semana.
 - Hay diferencias en la potencia en la neutralización de TNF soluble que depende de las concentraciones de TNF en suero. A altas concentraciones de TNF soluble todos los antiTNF neutralizan el TNF soluble igual pero a bajas concentraciones de TNF soluble, como ocurre en la remisión, ETA neutraliza el TNF soluble con una potencia hasta 20 veces mayor que otros antiTNF.
 - ETA parece especialmente apropiado para la reducción de dosis una vez alcanzada la remisión.

4. Tablas de síntesis de la evidencia.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
ESTUDIOS SOBRE ETANERCEPT							
<p>Cita abreviada: Borrás-Blasco J. 2014 - 1</p>	<p>Objetivo: Determinar el impacto clínico y económico de ETA 25 mg/semana en AR, APs y EA durante un año después de un año de remisión clínica y radiológica.</p> <p>Diseño: Cohorte observacional y retrospectiva.</p> <p>Características del diseño Participa un solo centro</p> <p>Periodo de</p>	<p>Número de participantes - 98 AR (24 con ETA25) - 47 EA - 40 APs</p> <p>Características de los participantes: pacientes con AR (ACR 1987), APs y EA que comenzaron con ETA 50 mg/semana entre el 1 de enero de 2005 y el 1 de diciembre de 2012 y que mantienen remisión clínica (DAS28 < 2.6 o BASDAI < 2) durante al menos un año.</p>	<p>Intervención grupo control No procede</p> <p>Intervención grupo experimental reducción de ETA a 25 mg/semana (a esa dosis al menos 6 meses).</p> <p>Seguimiento: Hasta cambio a ETA50, suspensión o cambio a otro biológico.</p> <p>Valoraciones: Al inicio Al cambio de dosis En el momento de aumento de dosis, suspensión</p>	<p>PACIENTES CON AR</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17 (70%) recibían ETA25 al final del estudio. - Tiempo medio de ETA25: 3.5 ± 2.5 años. - Motivo de suspensión de ETA25: <ul style="list-style-type: none"> .. 5 por reactivación (DAS28 > 2.6) * 4 ETA50 * 1 ADA .. 2 por EA. - DAS28 <ul style="list-style-type: none"> .. Basal: 4.6 ± 1.1 .. ETA25: 2.2 ± 0.2 .. final: 1.9 ± 0.5 	<p>Conclusiones: La reducción de la dosis puede hacer el tratamiento más coste-efectivo y permitir a los médicos tratar a más pacientes.</p> <p>Reconocen limitaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retrospectivo. - Falta de grupo control - Muestra pequeña (aunque los resultados son similares a los de estudios con una n mayor). - Respecto a costes sólo se han tenido en cuenta los directos, no los indirectos. 	<p>Comentarios: - Es un estudio retrospectivo, muy sencillo y que aporta pocos datos clínicos. - La Farmacia del Hospital en que se realiza el estudio ha recibido pagos de consultoría por Pfizer.</p>	<p>Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 3. - Oxford: 4.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	<p>realización: Del 1 de enero de 2006 al 1 de junio de 2013 (incluyen pacientes que han recibido tratamiento con ETA entre 1 de enero de 2005 y 1 de diciembre de 2012).</p>	<p>Desenlaces: - Edad y sexo - Enfermedad - Duración de tratamiento con ETA25. - Cambio a ETA50, suspensión o cambio a otro biológico. - DAS28 y BASDAI: .. Al inicio ETA50 .. Al cambio a ETA25 .. Al final del seguimiento o cambio a otro tratamiento. - Cálculo del coste de ETA si hubieran seguido en ETA50</p> <p>Otra metodología: Se exponen aspectos éticos</p>	<p>o cambio a otro biológico.</p> <p>Perdidas postaleatorización Se especifican</p>				
<p>Cita abreviada: Emery P. 2013 – 3</p>	<p>Objetivo: Analizar los PROs en la fase 2.</p>	<p>Número de participantes 193</p> <p>Características de</p>	<p>Intervención grupo control Ver Emery 2014 - 1</p>	<p>Semana 52 (%) / LOCF (%; ̄ basal fase 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejoría HAQ ≥ 0.22: 82 / 80.3;-1.7 - Mejoría EQ-5D ≥ 0.22: 83.3 / 76.2;-7.1 - Mejoría SF36 físico ≥ 5: 86.7 / 79.4;-7.3 	<p>Conclusiones: - ETA + MTX tiene un impacto favorable en los PROs comparado</p>	<p>Comentarios: - Es un estudio financiado por Pfizer - el análisis</p>	<p>Checklist (según Emery P 2014 – 1) 1.1 Si</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Resumen Congreso EULAR 2013 Estudio PRIZE (ver Emery 2014 - 1)	Diseño: Ver Emery 2014 - 1 Características del diseño Ver Emery 2014 - 1 Periodo de realización: Ver Emery 2014 - 1	los participantes: Ver Emery 2014 - 1 Desenlaces: - HAQ - EA-5D - P/MCS - FACIT fatiga - WPAI - WIS	Intervención grupo experimental Ver Emery 2014 - 1 Seguimiento: Ver Emery 2014 - 1 Perdidas postaleatorización Ver Emery 2014 - 1	- Mejoría SF36 mental ≥ 5 : 58.3 / 58.7;+0.4 - Bajo riesgo WIS ≤ 9 : 94.1 / 85.7;-8.4	con placebo con mayor mantenimiento del efecto desde la situación basal.	fundamental está dirigido a comparar la evolución de los pacientes con reducción de dosis frente a suspensión de ETA pero dicho análisis no responde a la pregunta en revisión por lo que se seleccionan sólo los datos de evolución del grupo con optimización de dosis.	1.2 Sí 1.3 No se puede saber (no especifican el método de randomización) 1.4 Si (aunque no especifican el método de doble ciego) 1.5 Sí 1.6 Sí 1.7 Si 1.8 Sí 1.9 Si 1.10 No se puede saber (no se aportan datos individuales de los centros). 2.1 Calidad alta

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
							2.2 Si 2.3 Si Jadad 3 Nivel de evidencia: - SIGN: 1+. - Oxford 1b Pero en realidad el diseño está dirigido a comparar dosis optimizada con suspensión , no dosis optimizada con dosis estándar que es la pregunta en revisión y además es un resumen a

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
							un congreso.
Cita abreviada: Emery P. 2014 - 1	Objetivo: evaluar la eficacia de ETA + MTX en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con AR precoz moderada-severa y determinar el efecto de la reducción o suspensión del tratamiento. Diseño: Tres fases - Fase 1: 52 semanas; abierta; tratamiento con MTX + ETA - Fase 2: 39 semanas;	Número de participantes n = 306 222 completan la semana 52 de la fase 1 198 se incluyen en la fase 2. 193 se randomizan en la fase 2. 63 ETA25 65 MTX 65 PBO 131 completan la fase 3. Características de los participantes: Pacientes adultos con AR con actividad moderada-severa (DAS28 > 3.2), inicio de los síntomas en los 12 meses previos, no tratamiento	Intervención grupo control / experimental Fase 1: ETA (50 mg/semana) + MTX (de 10 a 25 mg/semana en 8 semanas) Fase 2: Intervención (ETA25): ETA (25 mg/semana) + MTX. Control: PBO + MTX (MTX) / PBO + PBO (PBO) Fase 3: Suspensión del tratamiento. Seguimiento: 117 semanas total: - Fase1: 52 s - Fase 2: 39 s - Fase 3: 26 s	- Características basales similares salvo: .. tratamiento con esteroides en la fase 2 .. factor reumatoide en la fase 3 - Tiempo de evolución de la enfermedad entre 6.5 y 7.1 años en las distintas fases y grupos. ETA25 / MTX / PBO / p ETA vs MTX / p ETA vs PBO - DAS28 < 2.6 s 24 y 39 + no gc (n;N;%): -;- / 63 / -;-; 40 / -;-; 23 / 0.009 / < 0.001 - Remisión DAS28 (n;N;%): 50;63;79 / 35;65;54 / 25;65;38 - Remisión booleana ACR/EULAR (n;N;%): 42;62;68 / 29;63;46 / 14;62;23 - LDA (n;N;%): 56;63;89 / 45;65;69 / 30;65;46 - HAQ normal (n;N;%): 49;63;78 / 47;65;72 / 29;65;45 / -- / < 0.001 - ACR20 (n;N;%): 56;63;-- / 48;63;-- / 30;65;-- - ACR50 (n;N;%): 49;63;-- / 45;63;-- / 29;65;-- - ACR70 (n;N;%): 45;63;-- / 39;63;-- / 24;65;-- - ACR90 (n;N;%): 31;63;-- / 19;63;-- / 12;65;-- - ΔTSSm (media ± DE): 0.1 ± 0.1 / -0.0 ± 0.2 / 0.4 ± 0.2	Conclusiones: - Tras la inducción de remisión o LDA, con tratamiento precoz y agresivo, la reducción o suspensión del biológico puede ser razonable en algunos pacientes sobre todo los que han alcanzado remisión según los criterios de remisión booleana ACR-EULAR - No hay progresión radiográfica significativa. Reconocen limitaciones - La fase inicial abierta, aunque tienen resultados similares a los de	Comentarios: - Es un estudio financiado por Pfizer - Realmente y tal y como discuten los autores, el estudio está dirigido a analizar si el tratamiento biológico sigue siendo efectivo tras la reducción o suspensión en pacientes que han respondido inicialmente. En realidad es un estudio de suspensión ya que, aunque mantienen una rama de optimización no mantienen una rama de	SIGN Checklist 1.1 Si 1.2 Sí 1.3 No se puede saber (no especifican el método de randomización) 1.4 Si (aunque no especifican el método de doble ciego) 1.5 Sí 1.6 Sí 1.7 Si 1.8 Sí 1.9 Si 1.10 No se puede saber (no se aportan datos)

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>randomizado; doble ciego; tres ramas. - Fase 3: 26 semanas; sin tratamiento; se mantiene doble ciego.</p> <p>Características del diseño 57 centros en Europa y Asia</p> <p>Periodo de realización: Del 20 de octubre de 2009 al 17 de diciembre de 2012</p>	<p>previo con MTX ni biológicos y en activo profesionalmente .. Si otros FAMES se hacía período de lavado .. Se permitían corticoides (≤ 10 mg/día) estables las cuatro semanas previas a la inclusión y hasta la semana 26.</p> <p>- Fase 2: Pacientes con respuesta en la fase 1 ($DAS28 \leq 3.2$ en la semana 39 y < 2.6 en la 52).</p> <p>- Fase 3: Pacientes con respuesta en la fase 2 ($DAS28 \leq 3.2$)</p> <p>Desenlaces: - Variable principal: porcentaje de</p>	<p>Perdidas postaleatorización Se especifican</p> <p>No se especifica la frecuencia de las evaluaciones</p>	<p>- $\Delta TSSm$ (erosiones) (media \pm DE): $-0.0 \pm 0.1 / -0.0 \pm 0.1 / 0.3 \pm \pm 0.1$ - $\Delta TSSm$ (pinzamiento) (media \pm DE): $0.1 \pm 0.1 / 0.0 \pm 0.1 / 0.1 \pm 0.1$</p> <p>Se aportan datos de DAS28 medio que es menor y estadísticamente significativo en el grupo ETA pero siempre comparado con MTX y PBO, en las semanas 12, 24 y 39 ($p = 0.003, 0.01$ y 0.008 respecto a MTX respectivamente y < 0.001 respecto a placebo).</p>	<p>otros estudios randomizados - Los pacientes no han recibido tratamiento previo por lo que los resultados no son extrapolables a pacientes tratados previamente. - El estudio tiene unos tiempos por lo que los resultados no son generalizables fuera de este contexto temporal.</p>	<p>dosis estándar. El análisis fundamental está dirigido a comparar la evolución de los pacientes con reducción de dosis frente a suspensión de ETA pero dicho análisis no responde a la pregunta en revisión por lo que se seleccionan sólo los datos de evolución del grupo con optimización de dosis.</p>	<p>individuales de los centros).</p> <p>2.1 Calidad alta 2.2 Si 2.3 Si</p> <p>Jadad 3</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 1+. - Oxford 1b.</p> <p>Pero en realidad el diseño está dirigido a comparar dosis optimizada con suspensión, no dosis optimizada</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>pacientes en remisión mantenida DAS28 (DAS28 < 2.6 en semanas 24 y 39 de la fase doble ciego y no corticoides entre semanas 52 y 64</p> <p>- Variables secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> .. Remisión DAS28 (DAX28 < 2.6) .. Remisión booleana ACR/EULAR .. LDA (DAS28 ≤ 3.2) .. Respuestas ACR20, 50, 70 y 90. .. Cambios respecto a DAS28 basal .. HAQ normal (≤ 0.5) .. mTSS ≤ 0.5 respecto a basal de la fase 2 (un único observador). 					con dosis estándar que es la pregunta en revisión.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>Otra metodología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se exponen aspectos éticos. - No se describe método de randomización ni doble ciego. - Análisis por intención de tratar. - LOCF 					
<p>Cita abreviada: Pavelka K. 2014</p> <p>Estudio PRESERVE (ver Smolen JS. 2013)</p> <p>NCT00565409</p>	<p>Objetivo:</p> <p>Evaluar los desenlaces en ambas fases del estudio en una subpoblación de pacientes con AR con AR moderadamente activa de países seleccionados en Europa central y del Este, Latinoamérica</p>	<p>Número de participantes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Período 1: 491. - Período 2: 388. .. República Checa: 47 / 51 .. Rusia: 100 / 86 .. Serbia: 57 / 47. .. Chile: 58 / 53. .. Colombia: 51 / 39. .. Mexico: 76 / 49 .. Taiwan: 4 / 4. <p>Características de los participantes: ver Smolen JS.</p>	<p>Intervención grupo control ver Smolen JS. 2013</p> <p>Intervención grupo experimental ver Smolen JS. 2013</p> <p>Seguimiento:</p> <p>Fase 1: 36 semanas. Fase 2: 52 semanas.</p> <p>Perdidas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Características basales similares en los tres grupos tanto en la fase abierta como randomizada. - Tiempo medio de evolución: 7 ± 6.2 años - Diferencias entre los grupos ETA50 y ETA25: .. se aportan pocos datos numéricos. .. en el apartado de resultados hay varios comentarios con respecto a la comparación entre estos grupos: * No se observaron diferencias entre la dosis convencional y reducida de ETA en ninguno de los desenlaces clínicos. * En los PROs únicamente se observó una diferencia estadísticamente significativa en el WPAI a favor de la dosis 	<p>Conclusiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El tratamiento combinado con ETA y MTX es un tratamiento de inducción eficaz en la mejora de los síntomas clínicos, funcionalidad y PROs en pacientes con AR moderadamente activa a pesar del tratamiento con MTX. - Aunque la dosis convencional 	<p>Comentarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es un subanálisis del PRESERVE en el que se analizan los resultados de una población concreta por localización geográfica. - El diseño del ensayo no está dirigido a demostrar diferencias entre dosis por lo que no 	<p>SIGN Checklist</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Sí 1.2 Sí 1.3 Sí 1.4 Sí 1.5 Sí 1.6 Sí 1.7 Sí 1.8 Sí 1.9 Sí 1.10 No se sabe en este artículo aunque posteriormente se

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	<p>y Asia..</p> <p>Diseño: ver Smolen JS. 2013</p> <p>Características del diseño ver Smolen JS. 2013</p> <p>Periodo de realización: ver Smolen JS. 2013</p>	<p>2013</p> <p>Este subanálisis incluye pacientes de Europa Central y del Este (República Checa, Hungría, Polonia, Rusia y Serbia), Latinoamérica (Chile, Colombia y Mexico) y Asia (Taiwan).</p> <p>Desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> .. LDA * DAS28 \leq 3.2. * SDAI \leq 11 .. Remisión * DAS28 < 2.6 * SDAI \leq 3.3. Remisión boleana ACR/EULAR. - PROs <ul style="list-style-type: none"> .. ACR 20, 50 y 70. .. HAQ .. EQ-5D .. EVA de dolor .. Valoración global de la 	<p>postaleatorización</p> <p>No se especifican</p> <p>- No se describe la periodicidad de las evaluaciones clínicas.</p>	<p>convencional ($p < 0.05$)</p> <p>Sin embargo no se aportan datos numéricos de estas diferencias ni significaciones estadísticas por lo que se aportan para esta revisión tablas y figuras de resultados para su valoración (ver en apartado de resultados de la revisión)</p> <p>- Seguridad: No se hace análisis de seguridad por regiones y no se encuentran datos novedosos de seguridad.</p>	<p>induce la baja actividad de la enfermedad en más del 80% de los pacientes en las primeras 36 semanas, esta respuesta se pierde en la mitad de los pacientes cuando se suspende ETA en las siguientes 52 semanas.</p> <p>- Al final del estudio la eficacia clínica, funcional y en los PROs es similar en los pacientes que reciben dosis convencional o reducida lo que sugiere que la reducción de dosis puede ser posible en la mayoría de los pacientes sin pérdida de eficacia y con reducción del</p>	<p>tiene poder estadístico para hacerlo.</p> <p>- Llama la atención que no hayan analizado estadísticamente las diferencias entre poblaciones y se hayan limitado a exponer los mismos resultados del artículo original (Smolen JS 2013) en una población más limitada.</p> <p>- Aunque en la discusión se habla de que se hicieron test estadísticos para valorar las diferencias entre ETA50 y</p>	<p>publican análisis diferenciados por áreas geográficas.</p> <p>2.1 Calidad alta</p> <p>2.2 Si</p> <p>2.3 Si</p> <p>Jadad 5</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 1++ - Oxford 1b.</p> <p>. Pero la calidad sería del ensayo global pero respondería a la diferencia entre ETA y PBO, no</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		actividad de la enfermedad .. FACIT .. Escala MOS Sleep .. BPI .. WPAI Otra metodología: - ver Smolen JS. 2013			coste. - En la discusión, los autores comentan que aunque el ensayo no tiene potencia estadística para demostrar diferencias entre las dos dosis de ETA, se hicieron test estadísticos que detectaron diferencias estadísticas únicamente en el WPAI sin encontrar significación estadística en el resto de las diferencias. Reconocen limitaciones: - ver Smolen JS. 2013	ETA25 ni en el apartado de metodología ni en las figuras se especifican cuales fueron estos tests ni sus resultados. - Financiado por Wyeth-Pfizer	entre las dos dosis de ETA que sería la pregunta en revisión.
Cita abreviada: Raffeiner B. 2013	Objetivo: Evaluar la eficacia de dosis bajas de	Número de participantes 163: - 110 con	Intervención grupo control ETA 25 mg dos veces en semana	Características basales similares en ambos grupos aunque el grupo de actividad alta tenían una mayor progresión radiológica (12.1 ± 8.9 vs 8.4 ± 5.3 ; $p < 0.05$) y con mayor frecuencia recibía un FAME que el	Conclusiones: El tratamiento con dosis bajas de ETA mantiene la remisión en	Comentarios: Es un ensayo no randomizado pero muy bien	SIGN Checklist 1.1 Si 1.2 No 1.3 No

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>ETA en el mantenimiento de la remisión inducida por la dosis estándar; comparar la progresión radiológica y la seguridad de la dosis optimizada vs la estándar.</p> <p>Diseño: Cohorte prospectiva, no randomizada.</p> <p>Características del diseño Un solo centro</p> <p>Periodo de realización: De enero de 2004 a diciembre de 2009.</p>	<p>actividad alta .. 56 ETA25 .. 54 ETA50 - 53 con actividad moderada. .. 53 ETA25</p> <p>Características de los participantes: Pacientes con AR que alcanzan remisión estable (DAS28 < 2.6 durante 12 meses) tras tratamiento con dosis estándar de ETA (25 mg dos veces en semana).</p> <p>Desenlaces: - Variable primaria: remisión (DAS28 < 2.6). - Variables secundarias: .. Progresión radiológica al año (TSS): .. Progresión</p>	<p>(ETA50). Intervención grupo experimental ETA 25 mg /semana (ETA25)</p> <p>- Pacientes con actividad moderada (DAS28 > 3.5 y < 5.1) antes del inicio de ETA: ETA25. - Pacientes con actividad alta (DAS28 ≥ 5.1) antes del inicio de ETA se asignan consecutivamente a ETA25 / ETA50.</p> <p>Si reactivación se vuelve a dosis estándar.</p> <p>Seguimiento: - Basal y cada 3 meses. - Valoración</p>	<p>grupo de actividad moderada (76.7% vs 59.5%; p < 0.05).</p> <p>No comunican la evolución media de la enfermedad.</p> <p>ETA25: - 89 (81.6%) mantienen la remisión durante una media de 2.59 ± 1.3 años. - Reactivaciones: .. Primer año: 60% .. Segundo año: 30% .. Tercer año: 10%. - El mantenimiento de la remisión es más frecuente en: .. Pacientes más jóvenes .. Pacientes con menos corticoides y AINEs - El mantenimiento de la remisión no es diferente en los grupos de actividad moderada y severa. - Todos los pacientes que no mantienen remisión la alcanzan al volver a dosis estándar de ETA excepto uno que se cambia a ADA. - Seguridad: ETA 25 menos infecciones (3.7 vs 9.4 por 1000 pacientes-año; p < 0.001 - Costes La reducción de dosis de ETA supone un ahorro de 1.583.273 euros de enero de 2004 a diciembre de 2009 (6.315 euros por paciente y año).</p>	<p>pacientes con RA y se asocia con menor incidencia de infecciones y menor coste que la continuación con dosis estándar de ETA.</p>	<p>implementado y que se adecúa perfectamente a la pregunta en revisión. Llama la atención que el período de realización se solapa con el ensayo randomizado publicado por los mismos autores (Raffiner 2015).</p>	<p>aplica 1.4 No 1.5 Si (aunque hay diferencias en edad y tratamiento con FAMES) 1.6 Sí 1.7 Si 1.8 No 1.9 No aplica 1.10 No aplica.</p> <p>2.1 Calidad aceptable 2.2 Si 2.3 Si</p> <p>Jadad 1</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 2+. - Oxford 3b.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>radiológica absoluta (ΔTSS > 0) .. Progresión radiológica real (ΔTSS \geq 5) .. Proporción de pacientes sin progresión radiológica. .. Estimación de progresión anual de erosiones antes de inicio de ETA .. Frecuencia de eventos adversos. .. Ahorro con la reducción de dosis.</p> <p>Otra metodología: Análisis estadístico: tasas de retención de remisión con curvas de supervivencia Kaplan-Meier.</p>	<p>radiológica basal y al año.</p> <p>Perdidas postaleatorización No procede</p>				
Cita	Objetivo:	Número de	Intervención	Características basales similares en ambos grupos	Conclusiones: La remisión	Comentarios: - Es un ensayo	SIGN

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
abreviada: Raffener B. 2015	<p>Evaluar los efectos de ETA a mitad de dosis (25 mg/semana) en la remisión clínica y la progresión radiológica en pacientes con AR en remisión clínica tras dosis estándar de ETA.</p> <p>Diseño: Estudio randomizado, prospectivo de seguimiento a largo plazo</p> <p>Características del diseño Un solo centro</p> <p>Periodo de realización: De enero de 2006 a</p>	<p>participantes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicialmente 524 pacientes (duración media de la enfermedad: 11.5 ± 8.7 años. - En remisión 347 (66.2%) tras 18 ± 11 meses. - Finalmente incluidos: 323 .. 159: ETA25 .. 164: ETA50 <p>Características de los participantes: Pacientes con AR (criterios de 1987) naive a biológicos y con fallo a FAMEcs tratados con ETA (25 mg dos veces en semana) con DAS28VSG < 2.6 durante al menos 12 meses.</p> <p>Desenlaces: - Variable primaria:</p>	<p>grupo control ETA 25 mg dos veces en semana (ETA50).</p> <p>Intervención grupo experimental ETA 25 mg /semana (ETA25)</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se permite cambio de la dosis de esteroides, AINEs ni FAMEcs ni infiltraciones. - Si dolor se permite paracetamol o tramadol. - Si reactivación se vuelve a dosis estándar. <p>Seguimiento: Basal y cada 3 meses. Valoración radiológica basal, al año y a los dos</p>	<p>Duración de la enfermedad: 14.3 ± 9</p> <p>ETA25</p> <ul style="list-style-type: none"> - 130 de 159 (81.8%) mantienen la remisión durante una media de 3.6 ± 1.5 años. - Los pacientes que se mantienen en remisión: <ul style="list-style-type: none"> .. Son ligeramente más jóvenes (55.2 ± 14 vs 61 ± 8.9; = 0.04) .. Toman menos AINEs (17.6% vs 39.3%; p = 0.02). <p>La actividad de la enfermedad antes del biológico no influye.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 29 (18.2%) no mantienen la remisión y vuelven a dosis estándar. .. 62.1% en el primer año .. 27.6% en el segundo año .. 10.3% en el tercer año .. La mayoría, excepto 7 (24.1%) recuperan la remisión. <p>No reportan datos de comparación entre los grupos ETA25 y ETA50.</p>	<p>clínica y la detección de la progresión radiológica persisten en un elevado porcentaje de pacientes tras la reducción de la dosis de ETA.</p>	<p>de buena calidad con un diseño adecuado para contestar a la pregunta en revisión.</p> <ul style="list-style-type: none"> - No queda claro si es ciego, se supone que sí. - No han analizado estadísticamente las diferencias en eficacia clínica en las tasas de retención de la remisión entre los grupos ETA25 y ETA50. Este análisis sólo se ha llevado a cabo para la progresión radiológica. 	<p>Checklist</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Si 1.2 Sí 1.3 Sí 1.4 Si (aunque no lo especifican se puede deducir) 1.5 Sí 1.6 Sí 1.7 Si 1.8 Sí 1.9 Si 1.10 No aplica. 2.1 Calidad alta 2.2 Si 2.3 Si Jadad 3 Nivel de evidencia: <ul style="list-style-type: none"> - SIGN: 1+. - Oxford 1b.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	diciembre de 2012.	<p>remisión. Actividad de la enfermedad (DAS28 VSG; brote si DAS28 > 2.6). - Variables secundarias: .. Progresión radiológica al año y dos años (TSS): * Un solo evaluador * Progresión radiológica absoluta (TSS > 0) * Progresión radiológica real (TSS ≥ 5) * Progresión radiológica anual previa al biológico - Frecuencia de eventos adversos. - Ahorro con la reducción de dosis.</p> <p>Otra metodología: - Describen</p>	<p>años. Seguimiento hasta brote.</p> <p>Perdidas postaleatorización 15 (9.4%) - 7 (4.4%) por ineficacia. - 6 (3.8%) por EA. - 1 por embarazo - 1 por pérdida de seguimiento</p> <p>No diferencias entre ETA25 y ETA50</p>				Pero no hacen análisis estadístico comparativo entre las dos dosis de ETA.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>método de randomización</p> <ul style="list-style-type: none"> - No está claro que sea ciego salvo para el radiólogo aunque se deduce de la descripción de la medicación que se entrega al paciente. - Valoración radiológica por un observador ciego. - Análisis estadístico: tasas de retención de remisión con curvas de supervivencia Kaplan-Meier. 					
<p>Cita abreviada: Smolen JS. 2013</p> <p>Estudio PRESERVE</p> <p>NCT00565</p>	<p>Objetivo:</p> <p>Evaluar si la respuesta al tratamiento con dosis convencionales de ETA con MTX en pacientes adultos con</p>	<p>Número de participantes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicialmente 834 pacientes. - Elegibles para la segunda fase: 604 .. 202: ETA50 .. 202: ETA25 .. 200: PBO <p>Características de</p>	<p>Intervención grupo control</p> <p>ETA 50 mg / semana (ETA50) + MTX</p> <p>Intervención grupo experimental</p> <p>ETA 25 mg /semana (ETA25)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Características basales similares en los tres grupos tanto en la fase abierta como randomizada. - Tiempo medio de evolución: 6.9 ± 7 años - Diferencias entre los grupos ETA50 y ETA25: .. se aportan pocos datos numéricos. .. en el apartado de resultados hay varios comentarios con respecto a la 	<p>Conclusiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Las dosis convencionales o reducidas de ETA con MTX en pacientes con AR moderadamente activa mantienen la LDA con mayor efectividad el MTX en 	<p>Comentarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es un ensayo de excelente calidad. - El diseño del ensayo no está dirigido a demostrar diferencias entre dosis por lo que no 	<p>SIGN Checklist</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Sí 1.2 Sí 1.3 Sí 1.4 Si 1.5 Si 1.6 Sí 1.7 Si 1.8 Sí 1.9 Si

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
409	<p>AR moderadamente activa a pesar de tratamiento con MTX se puede mantener cuando se reducen las dosis o se suspende ETA.</p> <p>Diseño: Estudio randomizado, controlado y doble ciego. Dos fases: Una primera abierta Una segunda randomizada</p> <p>Características del diseño 80 centros de Europa, Latinoamérica, Asia y Australia.</p> <p>Periodo de</p>	<p>los participantes: - Fase 1: pacientes entre 18 y 70 años con AR moderadamente activa (3.2 < DAS28 ≤ 5.1 a pesar de tratamiento con MTX. Dosis estable de MTX 15 – 25 mg/semana, 8 semanas antes No se permiten otros FAMES Prednisona ≤ 10 mg estable los 14 días previos. - Fase 2: alcanzar LDA (DAS28 ≤ 3.2 de la semana 12 a la 36) tras completar la fase 1 (36 semanas).</p> <p>No se permitió: .. cambio de dosis de AINEs o prednisona (> 10</p>	<p>+ MTX / PBO + MTX</p> <p>Seguimiento: Fase 1: 36 semanas. Fase 2: 52 semanas.</p> <p>Perdidas postaleatorización - 77 en la fase abierta: .. 22 por ineficacia .. 18 por EA .. 14 por violación de protocolo .. 1 por pérdida de seguimiento .. 1 por muerte .. 21 por otros - 107 en la fase randomizada: .. 58 por ineficacia .. 16 por EA .. 10 por violación de protocolo .. 2 por pérdida de seguimiento</p>	<p>comparación entre estos grupos: * los grupos con ETA mostraron patrones similares de pérdida de respuesta. .. sin embargo no se aportan datos numéricos de estas diferencias ni significaciones estadísticas por lo que se aportan para esta revisión tablas y figuras de resultados para su valoración (ver en apartado de resultados de la revisión)</p> <p>- Seguridad: No hubo diferencias de seguridad entre los tres grupos</p>	<p>monoterapia tras la suspensión de ETA. - En la discusión, los autores comentan que: .. aunque el ensayo no tiene potencia estadística para demostrar diferencias entre las dos dosis de ETA, los hallazgos con ambas dosis fueron similares. .. las pequeñas diferencias a favor de la dosis de 50 mg/semana probablemente no son clínicamente relevantes por lo que en pacientes con buena evolución con un anti-TNF podrían disminuir su dosis a la mitad sin gran pérdida de respuesta. .. describen</p>	<p>tiene poder estadístico para hacerlo. - Financiado por Wyeth-Pfizer</p>	<p>1.10 No se sabe en este artículo aunque posteriormente se publican análisis diferenciados por áreas geográficas.</p> <p>2.1 Calidad alta 2.2 Si 2.3 Si</p> <p>Jadad 5</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 1++. - Oxford 1b</p> <p>Pero la calidad</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>realización: De 6 de marzo de 2008 a 9 de septiembre de 2009.</p>	<p>mg/día) en los 14 días previos a la randomización. .. cambio de dosis de MTX en las 8 semanas previas a la randomización salvo por EA.</p> <p>Desenlaces: - Variable primaria: .. proporción de pacientes con LDA ($DAS28 \leq 3.2$) en la semana 88 en los pacientes ETA50 y PBO. - Variable primaria condicional (si se cumplía la primaria): .. proporción de pacientes ETA25 que alcanzan LDA. - Variable añadida pos hoc: .. remisión boleana según ACR y EULAR ($NAD \leq 1$; $NAI \leq 1$;</p>	<p>.. 2 por muerte .. 19 por otros</p> <p>- No se describe la periodicidad de las evaluaciones clínicas. - Valoración radiológica basal, en las semanas 36 y 88 y en el momento de salida del ensayo entre las semanas 40 y 88.</p>		<p>hallazgos similares en la progresión radiográfica</p> <p>- Reconocen limitaciones: .. no tiene suficiente potencia para demostrar diferencias entre las dos dosis de ETA. .. la primera parte del ensayo es abierta. .. os resultados no son generalizables a poblaciones con AR precoz o severa. .. los resultados pueden no ser generalizables a todos los países. .. la duración de la fase abierta hace que los resultados no sean</p>		<p>sería del ensayo global pero respondería a la diferencia entre ETA y PBO, no entre las dos dosis de ETA que sería la pregunta en revisión.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A		<p>PCR \leq 1 mg/dl; valoración global por el enfermo \leq 1 (de 0 a 10) - Otras variables: .. Proporción de pacientes con LDA según SDAI (\leq 11) .. ACR20, 50 y 70. .. Respuesta EULAR buena o moderada. .. HAQ normal (\leq 0.5) .. evolución radiológica *TSS modificado * dos evaluadores * mínima diferencia detectable: 2 unidades/año) * no progresión (\leq 0.5 unidades / año)</p> <p>Otra metodología: - Se describen aspectos éticos - Describen</p>			<p>generalizables a pacientes con baja actividad de la enfermedad o remisión durante un tiempo mayor o menor. .. no se reintrodujo ETA en los pacientes con reaparición de actividad tras la suspensión de ETA.</p>		

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		método de randomización y ciego - Se calcula el tamaño muestral. - Análisis estadístico por intención de tratar. - Se describen exhaustivamente los métodos estadísticos empleados.					
Cita abreviada: van Vollenhove n RF. 2015 Estudio DOSERA NCT00858780	Objetivo: Investigar el efecto de mantenimiento, reducción de dosis o suspensión de ETA en pacientes con AR que al alcanzado una LDA estable con ETA (50 mg/semana) y MTX.	Número de participantes Inicialmente 106 pacientes. Incluidos 73. 23: ETA50. 27: ETA25. 23: PBO. Se describen pérdidas Características de los participantes: Pacientes adultos con AR (1987)	Intervención grupo control - ETA 50 mg / semana + MTX (ETA50). - PBO + MTX (PBO). Intervención grupo experimental - Fase primera: ETA (50 mg/semana en una sola dosis) + MTX a todos los	Características basales similares en ambos grupos aunque ETA25 DAS28 más alto y peor índice radiológico aunque no estadísticamente significativo Duración de la enfermedad: 11.5 ± 7.3 Población total ETA50 / ETA25 / PBO / p (ETA50 vs ETA25) No fallo (%; OR): 52; 1.7 / 44 / 13 / 0.362 Tiempo a fallo (s): 48 / 36 / 6 Remisión basal (DAS28 < 2.6) (análisis post hoc) ETA50 / ETA25 / PBO No fallo (%): 60 / 52 / 17	Conclusiones: En pacientes con AR establecida en tratamiento con ETA + MTX, según práctica clínica habitual y que alcanzan LDA, la continuación de ETA a dosis total o media es significativamente superior a la suspensión. Los pacientes que brotan pueden	Comentarios: - Es un ensayo de buena calidad. - El diseño está dirigido a demostrar diferencia entre ETA y PBO, no entre ETA50 y ETA25. - Patrocinado por Pfizer.	SIGN Checklist 1.1 Sí 1.2 Sí 1.3 No se puede saber (no lo especifican) 1.4 Sí 1.5 Sí 1.6 Sí 1.7 Sí 1.8 Sí 1.9 Sí

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>Diseño: Estudio randomizado, de tres ramas, doble ciego y controlado con PBO.</p> <p>Hay una primera fase abierta, de 8 semanas de duración previa a la randomización.</p> <p>Hay una tercera fase abierta</p> <p>Características del diseño 16 centros</p> <p>Periodo de realización: De septiembre de 2009 a junio de 2012.</p>	<p>tratados según práctica clínica habitual con ETA (50 mg/semana) + MTX (7.5 – 25 mg/semana; dosis estable durante 4 meses) durante al menos 14 meses y con LDA (DAS28 \leq 3.2) estable durante al menos 11 meses antes de la inclusión.</p> <p>Para la tercera fase: pacientes con reactivación (DAS28 > 5.1, DAS28 > 3.2 y aumento \geq 1.2 respecto a basal o DAS28 > 3.2 y aumento DAS28 \geq 0.6 respecto a basal en dos visitas consecutivas separadas 1-3 semanas o progresión determinada por</p>	<p>pacientes.</p> <p>- Fase segunda: ETA 25 mg /semana + MTX (ETA25)</p> <p>- Fase tercera: ETA (50 mg/semana) y MTX</p> <p>Seguimiento: Cada 4 semanas en la primera fase. Cada 6 semanas. 48 semanas</p> <p>Perdidas postaleatorización (segunda fase) 5: - 3 por solicitud del paciente. - 1 por EA. - 1 por otros</p>	<p>MTX < 15 mg/semana (análisis post hoc) ETA50 / ETA25 / PBO No fallo (%): 57 / 43 / 15</p> <p>El 91% de los pacientes con reactivación de la enfermedad alcanzan rápidamente (media de 6 semanas para ETA50, 5.9 semanas para ETA25 y 3.9 semanas para PBO) LDA o remisión al reintroducir ETA50 + MTX.</p> <p>Los predictores de fallo vs no fallo fueron: - Análisis univariante: .. Menor VAS de dolor .. Menor TSS de erosiones .. Mayor duración del tratamiento con ETA. - Análisis multivariante: .. Menor VAS de dolor. .. Menor TSS de erosiones.</p> <p>Seguridad: La tasa de EA es similar en los grupos ETA50 y ETA25.</p>	<p>ser retratados eficazmente con ETA.</p> <p>Puntualizaciones en la discusión - La diferencia entre ETA50 y ETA25 es modesta pero: .. el estudio no tiene potencia para demostrar diferencia o equivalencia entre dosis y no puede descartarse una diferencia real (error tipo 2). .. El DAS28 es mayor aunque no estadísticamente significativo en el grupo ETA25 y esto puede afectar al desenlace. .. Sería necesario un diseño de no inferioridad para demostrarlo.</p>		<p>1.10 No.</p> <p>2.1 Calidad alta 2.2 Si 2.3 Si</p> <p>Jadad 3</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 1+. - Oxford: 1b.</p> <p>Pero la calidad sería del ensayo global pero respondería a la diferencia entre ETA y PBO, no entre las dos dosis de ETA que sería la pregunta en revisión.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>el médico o por aparición de reactivación según el paciente) durante la fase 2</p> <p>Desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variable primaria: proporción de pacientes ETA50 vs PBO sin fallo. - Variables secundarias: <ul style="list-style-type: none"> .. Comparación de no fallo entre ETA25 y PBO. .. Tiempo hasta fallo. .. Tiempo entre fallo y remisión / LDA en la fase 3. .. Variables predictoras de fallo. ..m EA y EA serios. * La remisión se define como DAS28 \leq 2.6 <p>Otra</p>			<ul style="list-style-type: none"> - Afirman que sus resultados sugieren que, en práctica clínica, en algunos pacientes es posible reducir las dosis manteniendo el mismo estado de actividad de la enfermedad. <p>Reconocen fortalezas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diseño randomizado y doble ciego. - Adherencia al protocolo que asegura el 100% de la monitorización. - Análisis de una pregunta de trascendencia. <p>Reconocen debilidades</p> <ul style="list-style-type: none"> - La documentación de LDA antes del 		

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		metodología: - Financiado por Pfizer. - Se describen datos éticos. - No se describe método de randomización ni de doble ciego. - Análisis estadístico: análisis por intención de tratar.			estudio puede haber minusvalorado brotes entre valoraciones (intentan evitarlo con la fase 1 del ensayo). - Desconocen el estado de la enfermedad antes del inicio del tratamiento con ETA.		
ESTUDIOS SOBRE ADALIMUMAB							
Cita abreviada: Borrás-Blasco J. 2014 – 2 Resumen al Congreso EULAR 2014	Objetivo: Determinar el impacto clínico y económico de la reducción en la dosis de ADA en pacientes con AR, APs y EA en remisión clínica. Diseño:	Número de participantes - 109 pacientes en tratamiento con ADA: .. 46 AR .. 26 EA .. 37 APs - 18 con optimización: .. 7 AR .. 5 EA .. 6 APs	Intervención grupo control No procede Intervención grupo experimental Reducción de ADA a 40 mg cada 21 (ADA21) o 28 días (ADA28). Seguimiento: No precisado	- No se comunica la duración de la enfermedad. - 15 ADA21 / 3 ADA28 durante 1.2 ± 0.4 años. .. 6 AR continúan en remisión al final del seguimiento. .. 1 AR abandona por reactivación y cambio a ADA 14, recuperando remisión.	Conclusiones: - El espaciamiento de la dosis de ADA supone un ahorro importante cuando se utiliza en pacientes que mantienen remisión tras un año de ADA14. - El espaciamiento de la dosis puede hacer el	Comentarios: Es un estudio retrospectivo, muy sencillo y que aporta pocos datos clínicos.	Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad Nivel de evidencia: - SIGN: 3. - Oxford: 4

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>Cohorte observacional y retrospectiva.</p> <p>Características del diseño Participa un solo centro</p> <p>Periodo de realización: De enero de 2012 a enero de 2014.</p>	<p>Características de los participantes: Pacientes tratados con ADA 40 mg cada dos semanas (ADA14) que alcanzan y mantienen la remisión clínica (DAS28<2.6 o BASDAI < 2) durante un año y progresión radiológica lenta.</p> <p>Desenlaces: - Edad y sexo - Enfermedad - Duración de tratamiento con ADA14. - Cambio a ETA50, suspensión o cambio a otro biológico. - Cálculo del coste de ADA si hubieran seguido en ADA14</p>	<p>Valoraciones: No precisado</p> <p>Perdidas postaleatorización No procede</p>		tratamiento más coste-efectivo y permitir tratar a más pacientes con un presupuesto fijo.		Pero se trata de una comunicación a un congreso.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
ESTUDIOS SOBRE ADALIMUMAB Y ETANERCEPT							
Cita abreviada: Fautrel B. 2015 Estudio STRASS NCT00780793 EudraCT 2007-004483-41	Objetivo: Demostrar la equivalencia, en cuanto a actividad de la enfermedad, de la estrategia de disminución de dosis mediante el espaciamiento de las inyecciones de ADA y ETA respecto al régimen habitual de mantenimiento o de la dosis total. Diseño: Estudio multicéntrico, randomizado y controlado. Metodología	Número de participantes 138 Características de los participantes: Pacientes de ≥ 18 años de edad con AR (criterios de 1987) en tratamiento con ADA o ETA subcutáneos a dosis estandar (40 mg cada dos semanas y 50 mg semanales respectivamente) y estable durante al menos un año, en monoterapia o en combinación con FAMEcs (MTX o LFN) durante al menos 6 meses. Se permite prednisona (≤ 5 mg/día) estable	Intervención grupo control Control: inyecciones de anti-TNF subcutáneo según régimen estándar de dosis completa (M). Intervención grupo experimental Espaciamiento progresivo de las inyecciones subcutáneas siguiendo un algoritmo basado en el DAS28 (O). Se aumenta el intervalo entre inyecciones un 50% cada 3 meses según cuatro fases: - Fase 0: dosis	138 pacientes 64: O 74: M - 1 retira consentimiento informado (M) .. 63: ADA .. 74: ETA - 104 con FAMEcs - 33 en monoterapia Analizables: 71: M 56: O Pérdidas : 1 retirada de consentimiento informado (M). 10 desviaciones de protocolo (8 O; 2 M) Características basales similares en ambos grupos Duración de la enfermedad: 11 ± 10.3 O: - 13 (20.3%) vuelven a fase inicial, no pueden espaciar - 48 (75%) espacian: .. 25 (39.1%) suspenden medicación .. 10 (15.6%) optimizan dosis hasta fase 3,	Conclusiones: - No pueden demostrar la hipótesis nula de no inferioridad por muestra insuficiente. - La disminución de la dosis no es equivalente al mantenimiento (ocurren más reactivaciones con el espaciamiento de la dosis de FAMEb sin impacto en la evolución radiológica). - Los pacientes que sufren reactivación se tratan rápidamente con intensificación. - Más del 25% de los pacientes sufren	Comentarios: - Es un ensayo de buena calidad con un diseño adecuado para contestar a la pregunta en revisión. - El principal problema es no haber podido alcanzar el tamaño muestral previsto para que tuviera suficiente potencia estadística. Por lo tanto no pueden demostrar la no inferioridad en las variables de	SIGN Checklist 1.1 Sí 1.2 Sí 1.3 Sí 1.4 Sí (aunque sólo en algunos aspectos) 1.5 Sí (aunque no aportan datos del análisis) 1.6 Sí 1.7 Sí 1.8 Sí 1.9 Sí 1.10 No. 2.1 Calidad alta 2.2 Sí 2.3 Sí Jadad 3

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>PROBE (Prospective Randomized Open Blinded End-point)</p> <p>Características del diseño</p> <p>22 centros en Francia y 1 centro en Mónaco</p> <p>Periodo de realización:</p> <p>De septiembre de 2008 a enero de 2011 (inclusión menor de la prevista y finalización prematura debido a falta de financiación).</p>	<p>durante al menos 6 meses. Los pacientes tienen que estar en remisión clínica (DAS28 \leq 2.6) durante al menos 6 meses sin progresión radiológica en el año previo según el reumatólogo habitual.</p> <p>Desenlaces:</p> <p>- Variable primaria: DAS28</p> <p>- Variables secundarias:</p> <p>.. DAS44 cada 3 meses</p> <p>.. Reactivación durante los 18 meses (DAS28\geq2.6 con incremento 0.6 respecto a la visita anterior.</p> <p>.. HAQ.</p> <p>.. Progresión radiológica a los 18 meses (TSSm).</p> <p>.. Eventos</p>	<p>completa</p> <p>- Fase 1: ADA 40 mg/3 semanas; - ETA 50 mg/ 10 días</p> <p>- Fase 2: ADA 40 mg/28 días; ETA 50 mg/14 días</p> <p>- Fase 3: ADA 40 mg/6 semanas; ETA 50 mg/3 semanas</p> <p>- Fase 4: suspensión</p> <p>Cada 3 meses: Si DAS28\leq2.6, se pasa a la siguiente fase</p> <p>Si DAS28\geq2.6 y aumento \leq0.6 se mantiene en la misma fase</p> <p>Sd dAS28$>$2.6, y un aumento $>$ 0.6 se vuelve a la fase anterior.</p> <p>Si reactivación en la rama de mantenimiento o fase 0 de la rama</p>	<p>.. 7 (10.9%) hasta fase 2 y 6 (9.4%) hasta fase 1.</p> <p>- 49 (76.9%) sufren reactivación:</p> <p>.. 18 en la fase 0</p> <p>.. 7 en la fase 1</p> <p>.. 7 en la fase 2</p> <p>.. 14 en la fase 3</p> <p>.. 1 en la fase 4.</p> <p>- Tras reactivación e intensificación de anti-TNF:</p> <p>.. 20 (40.8%) vuelven a alcanzar remisión</p> <p>.. 19 (38.8%) alcanzan baja actividad de la enfermedad</p> <p>.. 4 (8.2%) moderada actividad que se considera aceptable.</p> <p>M / O / p</p> <p>- Reactivación (n;%):49 (76.6%) / 34 (46.5%)</p> <p>- Tiempo hasta reactivación (m): 18 / 18</p> <p>- DAS28 en la reactivación: 3.1 (2.9 – 3.7) / 3.5 (3 – 4) / 0.12</p> <p>- Cambio TSSm (mediana; p25-75): 0;0 – 1.5 / 0 (0 – 1.5) / 0.7</p> <p>- No progresión radiológica:69% / 66% / 0.8</p> <p>- Diferencia estandarizada entre O y M (%; IC95%)</p> <p>.. DAS28: 19% (-5 – 46)</p> <p>.. DAS44: 12% (-12 – 39)</p> <p>.. HAQ: 25 (-0.3 – 50)</p>	<p>reactivación de la enfermedad por lo que se requieren estudios futuros para identificar estos pacientes.</p> <p>Reconocen limitaciones:</p> <p>- Muestra insuficiente (menor que la calculada) para el estudio de no inferioridad.</p> <p>- Imposibilidad de doble ciego que solucionan con la metodología PROBE.</p> <p>- Desviaciones de protocolo, aunque la mayoría menores que se evitan con distintos análisis de sensibilidad.</p> <p>- No se ha estudiado inmunogenicidad</p>	<p>eficacia de la rama O y sólo hablan de no equivalencia entre las ramas en base a datos de tasa estandarizada.</p>	<p>Nivel de evidencia:</p> <p>- SIGN: 1+.</p> <p>- Oxford 1b</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A		<p>adversos. Predictores de reactivación.</p> <p>Otra metodología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Describen método de randomización - Describen método de ciego hasta randomización para médicos y durante todo el estudio para pacientes. Los evaluadores de eficacia y evolución radiológica permanecen ciegos. - Valoración radiológica por dos observadores independientes y ciegos con coeficiente interclase 0.97 y cambio mínimo detectable: 4.5 	<p>de optimización se cambia el tratamiento a criterio de su reumatólogo pero se mantiene seguimiento del estudio.</p> <p>El resto de tratamientos permanecen estables.</p> <p>Seguimiento: 18 meses</p> <p>Se valoran:</p> <ul style="list-style-type: none"> - basal y cada 3 meses clínica - basal y a los 18 meses radiológica <p>Perdidas postaleatorización Especificadas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diferencia estandarizada entre O y M (%; IC95%) en pacientes tratados con ADA <ul style="list-style-type: none"> .. DAS28: 16% (-21 – 56) .. DAS44: 6% (-29 – 50) .. HAQ: 36 (3 – 69) - Diferencia estandarizada entre O y M (%; IC95%) en pacientes tratados con ETA <ul style="list-style-type: none"> .. DAS28: 16% (-15 – 52) .. DAS44: 10% (-18 – 44) .. HAQ: 7 (-30 – 39) - El riesgo de reactivación es mayor en el grupo O: HR: 2.37; IC95%: 1.47 – 3.83; p = 0.0004. - Los factores predictores de reactivación son (HR; IC95%): <ul style="list-style-type: none"> .. Estrategia de optimización: 2.74 (1.53 – 4.92) .. HAQ basal: 2.07 (1.23 – 3.49) .. FR IgM positivo: 1.99 (1.03 – 3.83) <p>Se reportan también datos de seguridad.</p>	<p>Reconocen fortalezas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudio financiado oficialmente. - Multicéntrico, randomizado y controlado. - Dos antiTNF - Espaciado de dosis en lugar de disminución de dosis. - Estrategia de intensificación si reactivación 		

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<ul style="list-style-type: none"> - Se mencionan los aspectos éticos. - Análisis estadístico exhaustivamente descrito y justificado. - Análisis por protocolo y por intención de tratar. 					
<p>Cita abreviada: Galloway JB. 2015</p> <p>Estudio OOTIRA</p> <p>Resumen al Congreso EULAR 2015</p>	<p>Objetivo: Evaluar si la disminución de las dosis de anti-TNF ocasionan pérdida de respuesta.</p> <p>Diseño: Estudio pragmático, multicéntrico y randomizado.</p> <p>Características del diseño</p>	<p>Número de participantes 227 pacientes; 103 randomizados Fase 1: 97 Fase 2: 74</p> <p>Características de los participantes: Pacientes con AR tratados con ADA o ETA con un FAME con baja actividad de la enfermedad estable (DAS28 < 3.2 durante al</p>	<p>Intervención grupo control - Fase 1 (0-6 meses): .. Mantenimiento de la dosis de antiTNF.</p> <p>Intervención grupo experimental - Fase 1 (0-6 meses): .. Reducción del 33% de la dosis de anti-TNF .. Reducción del 66% de la dosis</p>	<p>No se comunica en tiempo de evolución de la enfermedad.</p> <p>Control/33%/66%/OR(IC95%)(66%vs33%) - n: 50 / 48 / 38 - Reactivación (n;%)*: 7 (14) / 6 (13) / 14 (37) / 4.1 (1.3 – 14.5) - DAS28 6m (media; IC95): 2.2 (1.9 – 2.4) / 2.1 (1.9 – 2.3) / 2.0 (1.6 – 2.3) - HAQ 6m (media; IC95): 0.73 (0.5–0.96) / 0.78 (0.56–0.99) / 0.72 (0.44– 1) * Los brotes se resolvieron tras reinstaurar anti-TNF.</p>	<p>Conclusiones: - Se mantiene la respuesta a anti-TNF después de la disminución en un tercio de la dosis. - La disminución de la dosis en dos tercios resulta en un mayor número de reactivaciones que responden a la reinstauración de anti-TNF y no repercute en la evolución funcional. - Algunos</p>	<p>Comentarios: - Es un estudio con el diseño adecuado para responder a la pregunta en revisión. - Creo que es un estudio de buena calidad pero en el que las escalas no pueden aplicarse correctamente e ya que se dispone sólo de la</p>	<p>SIGN Checklist</p> <p>1.1 Si 1.2 Sí 1.3 No se puede saber. 1.4 No se puede saber. 1.5 No se puede saber. 1.6 Sí 1.7 Si 1.8 No se puede saber 1.9 No se</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>20 centro</p> <p>Periodo de realización: No se especifica</p>	<p>menos 3 meses). Excluyen pacientes con enfermedad grave o con dosis altas de esteroides (> 10 mg/día).</p> <p>Desenlaces: - Tasa de reactivación. - DAS28</p>	<p>de anti-TNF - Fase 2 (6-12 meses): .. Pacientes que habían reducido la dosis lo suspendían .. Pacientes con dosis estándar la reducían</p> <p>Si los pacientes con dosis reducidas se reactivaban (aumento del DAS28 > 0.6 y una o más articulaciones inflamadas) el anti-TNF se reinstauraba (o se volvía a dosis previa aunque no lo especifica)</p> <p>Seguimiento: 18 meses Se valoran: - basal y cada 3 meses clínica</p>		<p>pacientes mantienen la respuesta tras la suspensión de anti-TNF. El mantenimiento de anti-TNF con dosis bajas mantiene la respuesta y reduce los costes.</p>	<p>comunicación a un congreso, no de la publicación definitiva. - Errores: .. se habla continuamente de reinstauración de anti-TNF tras reactivación. Se supone que es vuelta a dosis estándar en aquellos pacientes en los que se ha disminuido la dosis aunque no se especifica. .. La n total que se reporta en resultados no corresponde a la suma de las n que se reportan en la tabla.</p>	<p>puede saber 1.10 No se puede saber</p> <p>2.1 Calidad baja 2.2 Si 2.3 Si</p> <p>Jadad 1</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 1--Oxford 1b.</p> <p>Es un resumen a un Congreso.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
			- basal y a los 18 meses radiológica Perdidas postaleatorización Especificadas				
Cita abreviada: van Herwaarde n. 2015 - 1 Estudio DRESS NTR 3216	Objetivo: demostrar la no inferioridad en cuanto a eficacia y seguridad entre una estrategia de reducción de dosis de anti-TNF guiada por actividad de la enfermedad respecto a manejo habitual (mantener anti-TNF) en práctica clínica habitual en pacientes con AR.	Número de participantes 180 pacientes. - 121 R - 59 H 175 pacientes con radiografía Se describen pérdidas Características de los participantes: Pacientes adultos con AR (1987 ó 2010 ó diagnóstico clínico por un reumatólogo) tratados con ADA o ETA en dosis estable los seis meses previos con LDA (DAS28PCR)	Intervención grupo control Manejo habitual (H): - Mantener LDA - Visitas cada 3 meses (con contacto si empeoramiento) - Si reactivación (DAS28PCR > 1.2 o aumento > 0.6 respecto a basal y puntuación ≥ 3.2. - Se permiten corticoides IART o IM. Intervención grupo experimental Reducción de dosis (R) - Manejo clínico igual que el grupo	Características basales similares en ambos grupos salvo más frecuente el tratamiento combinado con FAME en el grupo H. Duración de la enfermedad: R: 10 (6-17) H: 10 (6-16) R / H / (n; N; %; IC) / p - Análisis por protocolo (completan el seguimiento/han iniciado reducción (R)/ no han suspendido o reducido antiTNF (H)) Incidencia acumulada de brote mayor: 14;119;12* / 5;50;10 *El límite superior del intervalo de confianza fue menor que el margen de no inferioridad del 20% (-12 – 12), por lo que la estrategia de reducción de dosis no es inferior al manejo habitual. - Análisis por intención de tratar .. Incidencia acumulada de brote mayor * a los 9 meses: 7;121;6 / 2;59;3 Incidencia acumulada de brote menor	Conclusiones: Demuestran no inferioridad de la disminución de la dosis de ETA y ADA en cuanto a brotes mayores en pacientes con AR y LDA. - Un aspecto importante es la estrategia de tratamiento por objetivo (mantenimiento de LDA) siempre importante en la AR pero especialmente en la reducción de dosis debido al riesgo aumentado de brote mayor. - Hacen una serie de	Comentarios: Es un ensayo de buena calidad. El diseño y las explicaciones de los autores al mismo son muy complejas (de hecho han publicado un artículo de contenido exclusivamente metodológico.	SIGN Checklist 1.1 Si 1.2 Sí 1.3 No (no es ciego) 1.4 No 1.5 Si (con mínimas diferencias) 1.6 Sí 1.7 Si 1.8 Sí 1.9 Si 1.10 No aplica 2.1 Calidad alta 2.2 Si 2.3 Si

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>Un objetivo secundario es la detección de posibles predictores de reducción de dosis.</p> <p>Diseño: Ensayo pragmático, abierto, controlado, randomizado, de no inferioridad y estratificado por el anti-TNF utilizado.</p> <p>Características del diseño 1 centro</p> <p>Periodo de realización: De diciembre de 2011 a mayo de</p>	<p>estable en dos visitas consecutivas.</p> <p>Desenlaces: - Variable primaria: Diferencia en la incidencia acumulada de brote mayor (brote según DAS28PCR con una duración mayor de tres meses) entre los dos grupos. - Variables secundarias: .. Incidencia acumulada de brote menor (de menos de tres meses de duración). .. HAQ .. EuroQol-5D-5I .. TTSm * Basal y 18 meses * Dos lectores * Proporción de</p>	<p>control - Reducción de dosis con aumento del intervalo de las inyecciones cada 3 meses: .. ADA: 40/21 días; 40/28 días; suspensión .. ETA: 50/10 días; 50/14 días; suspensión. - En caso de reactivación, varias fases: se vuelve a la última dosis eficaz, al intervalo más corto o se cambia de biológico. - Sólo se hace un intento de optimización.</p> <p>Seguimiento: 18 meses. - Cada 3 meses. - Contacto si reactivación.</p>	<p>* a los 9 meses: 66;121;55;45-64 / 12;59;20;11-33 / <0.001 * a los 18 meses: 88;121;73;64-80 / 16;59;27;17-40 / <0.001 .. Datos sobre DAS28PCR y HAQ: ver figuras en el resumen. - Otros datos .. Basal * DAS28PCR < 3.2: 113;121;93 / 53;59;90 * DAS28PCR < 2.6: 92;121;76 / 48;59;81 * Remisión booleana ACR/EULAR: 31;121;26 / 21;59;36 .. 9 meses * DAS28PCR < 3.2: 89;121,74 / 54;59;92 * DAS28PCR < 2.6: 73;121;60 / 48;59;81 * Remisión booleana ACR/EULAR: 22;121;18 / 17;59;29 .. 18 meses * DAS28PCR < 3.2: 103;121;85 / 53;59;90 * DAS28PCR < 2.6: 86;121;71 / 47;59;80 * Remisión booleana ACR/EULAR: 29;121;24 / 24;59;41 .. Suspensión: 24;121;20;13-28 / 4;59;7;2-17 (por EA) .. Reducción de dosis a 18 m: 52;121;43;34-53 / 5;59;8;3-19 .. No reducción de dosis a 18 m: 45;121;37;28-46 / 50;59;85;73-92 .. Cambio a otro tratamiento: 4;121;3 / 4;59;7 .. Corticoides IART o IM: 43;121;36;27-43 / 14;59;24;14-37</p>	<p>puntualizaciones en la discusión: .. Es el primer estudio que muestra que la reducción de dosis de ADA y ETA guiada por actividad de la enfermedad en pacientes con AR no es inferior al manejo habitual y permite la reducción o suspensión del tratamiento en dos tercios de los pacientes. .. Sin embargo, los brotes menores o la mínima progresión radiográfica son más frecuentes en el grupo R. .. No encuentran factores predictores de éxito en la reducción de</p>	<p>Jadad 3</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 1+. - Oxford 1b.</p>	

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	2014.	<p>pacientes con cambio mayor del mínimo clínicamente significativo (8 puntos). .. Coste, coste-eficacia, valor predictivo de los niveles séricos de fármaco y del PET-TAC.</p> <p>Otra metodología: - Se describen datos éticos. - Se describe método de randomización. - Análisis estadístico: .. Estudio de no inferioridad. .. Análisis por intención de tratar. .. Análisis uni y multivariante para predictores.</p>	<p>Perdidas postaleatorización - 4 R - 0 H</p>	<p>.. Corticoides orales: 8;121;7;3-13 / 6;59;10;4-22 / 0.56 .. Reducción/suspensión FAME: 12;121;10;5-17 / 16;59;27;1-40 / <0.01 .. Aumento FAME: 16;121;13;8-21 / 2;59;3;6-13 / <0.05 .. Tratamiento con FAME: 74;121;61;52-70 / 41;59;69;56-80 / 0.61</p> <p>No se encontraron predictores</p>	<p>dosis.</p> <p>- Reconocen fortalezas .. Diseño randomizado. .. Variables validadas .. Estrategia de tratamiento comparable salvo la reducción de dosis. .. Alcanzan muestra necesaria.</p> <p>- Reconocen debilidades .. El margen de no inferioridad es arbitrario por la escasez de estudios previos de no inferioridad y ninguno de estrategia o basado en brotes. No es ciego pero el diseño del estudio cuyos resultados en el</p>		

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
					grupo de intervención son negativos (se espera mayor número de brotes) hace pensar que el ciego no habría mejorado los resultados. .. Falta de una definición de brote. .. Diferencias basales en los grupos.		
ESTUDIOS SOBRE ADALIMUMAB, ETANERCEPT E INFLIXIMAB							
Cita abreviada: de la Torre I. 2013 Es el mismo estudio que de la Torre I. 2014	Objetivo: estimar el coste medio paciente-año de cada tratamiento anti-TNF basado en las dosis prescritas. Diseño:	Número de participantes 195 56 ADA 81 ETA 58 IFX Características de los participantes: Ver de la Torre I. 2014	Intervención grupo control Ver de la Torre I. 2014 Intervención grupo experimental Ver de la Torre I. 2014	Remisión (DAS28<2.6) / Act baja (DAS28:2.6-3.2) / Respuesta (DAS28<3.2) / Act moderada (DAS28:3.2-5.1) / Act alta (DAS28< 5.1) - ADA (n = 56) .. Dosis recomendada (n = 39): 16 (41) / 8 (20.5) / 24 (61.5) / 13 (33.3) / 2 (5.1) .. Dosis reducida (n = 14): 9 (64.3) / 1 (7.1) / 10 (71.4) / 3 (21.4) / 1 (7.1) - ETA (n = 81) .. Dosis recomendada (n = 59): 27 (45.8) / 6 (10.2) / 33 (56) / 22 (37.3) / 4 (6.8)	Conclusiones: Las modificaciones en la dosis de los anti-TNF podrían resultar en desviaciones económicas que deberían tenerse en cuenta para optimizar su eficiencia en la	Comentarios: - Es un estudio transversal. - Sospecho que son datos parciales, los correspondientes a un solo centro del estudio de Ramírez-Herráiz E 2013	Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad Nivel de evidencia:

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	<p>Ver de la Torre I. 2014</p> <p>Características del diseño</p> <p>Ver de la Torre I. 2014</p> <p>Periodo de realización:</p> <p>Ver de la Torre I. 2014</p>	<p>Desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje de pacientes tratados con cada tratamiento. - Dosis prescritas. - Distribución de pacientes según actividad (DAS28) <p>.. Remisión: DAS28 < 2.6</p> <p>.. Actividad baja: DAS28 2.6 - 3.2</p> <p>.. Actividad moderada: DAS28: 3.2 – 5.1.</p> <p>.. Actividad alta: DAS28 > 5.1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamientos concomitantes 	<p>Seguimiento:</p> <p>Es transversal</p> <p>Perdidas postaleatorización</p> <p>n</p> <p>Es transversal</p>	<p>.. Dosis reducida (n = 22): 11 (50) / 6 (27.3) / 17 (77.3) / 2 (9.1) / 3 (13.6)</p> <p>IFX (n = 58)</p> <p>.. Dosis recomendada (n = 16): 6 (37.5) / 1 (6.3) / 7 (43.8) / 7 (43.8) / 2 (12.5)</p> <p>.. Dosis reducida (n = 2): 1 (50) / 0 / 1 (50) / 0 / 1 (50)</p>	<p>práctica clínica. Reconocen algunas limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es un estudio transversal lo que puede limitar la interpretación de los resultados. No se puede diferenciar la relación causa efecto de una relación casual. - No pueden concluir implicaciones clínicas sobre la relación entre el cambio de dosis y la remisión medida según DAS28 en un momento concreto. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los datos sobre eficacia son meramente descriptivos 	<ul style="list-style-type: none"> - SIGN: 3. - Oxford: 4.
<p>Cita abreviada:</p> <p>de la Torre I. 2014</p>	<p>Objetivo:</p> <p>Estudiar la dosis de anti-TNF in pacientes con AR y evaluar si</p>	<p>Número de participantes</p> <p>195</p> <p>56 ADA</p> <p>81 ETA</p> <p>58 IFX</p>	<p>Intervención grupo control</p> <p>Dosis estándar (ADA 40 mg/dos semanas; ETA: 25mg dos veces</p>	<p>Se divide a los pacientes según el tiempo de evolución de la enfermedad que, en el 42% de los casos, es de 10-20 años.</p> <p>Diferencias entre grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En el grupo de duración de la enfermedad de 2-5 años había más 	<p>Conclusiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parece razonable, cuando se alcanza la respuesta clínica intentar reducir la dosis 	<p>Comentarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es un estudio transversal. - Sospecho que son datos parciales, los correspondien 	<p>Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>distintos patrones pueden controlar a los pacientes.</p> <p>Diseño: Estudio transversal, sin intervención.</p> <p>Características del diseño Participa un solo centro</p> <p>Periodo de realización: De octubre de 2010 a octubre de 2011</p>	<p>Características de los participantes: Pacientes con AR (criterios 1987) en tratamiento con ADA, ETA o IFX durante al menos 12 meses que acuden a control rutinario.</p> <p>Desenlaces: - Porcentaje de pacientes tratados con cada tratamiento. - Dosis prescritas. - Distribución de pacientes según actividad (DAS28): .. Remisión: DAS28 < 2.6 .. Actividad baja: DAS28 2.6 - 3.2 .. Actividad moderada: DAS28: 3.2 – 5.1. .. Actividad alta: DAS28 > 5.1 .. Tratamientos</p>	<p>en semana o 50 mg/semana; IFX 3 mg/kg cada 8 semanas)</p> <p>Intervención grupo experimental Dosis aumentada o disminuida (cambio de dosis o de intervalo).</p> <p>Seguimiento: Es transversal</p> <p>Perdidas postaleatorización Es transversal</p>	<p>tratados con ADA que con ETA - IFX se usaba más como fármaco de primera línea - ETA era la opción más frecuente para la segunda línea.</p> <p>Porcentaje de pacientes ADA (respuesta si; no) / ETA (respuesta si; no) / IFX (respuesta si; no) - Dosis recomendada: 55.10; 62.5 / 45.28; 57.14 / 15.79; 17.39. - Dosis reducida: 36.73; 25 / 52.83; 35.71 / 7.89; 8.7</p>	<p>estándar para establecer una dosis mínima eficaz ya que las dosis optimizadas no parecen conducir a actividad alta.</p> <p>Reconocen algunas limitaciones: - Es un estudio transversal lo que puede limitar la interpretación de los resultados. No se puede diferenciar la relación causa efecto de una relación casual.</p>	<p>tes a un solo centro del estudio de Ramírez-Herráiz E 2013 - No entiendo los resultados: en los tres tratamientos entre los pacientes sin respuesta, un mayor porcentaje está con dosis estándar que con reducida</p>	<p>SIGN ni Jadad</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 3. - Oxford: 4.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		concomitantes					
Cita abreviada: Ramírez-Herráiz E. 2013	<p>Objetivo: Valorar si, en práctica clínica, las dosis medias de ADA, ETA e INF difieren de las recomendadas en pacientes con AR, relacionar las dosis con la eficacia y evaluar las implicaciones económicas.</p> <p>Diseño: Estudio retrospectivo de revisión de historias</p> <p>Características del diseño Participan dos centros</p> <p>Periodo de</p>	<p>Número de participantes 198 pacientes; 215 casos: 73 con ADA 81 con ETA 61 con IFX</p> <p>Características de los participantes: Pacientes con AR (criterios de 1987) tratados con ADA, ETA o IFX con o sin FAMEcs concomitantes y seguidos durante, al menos, 6 meses.</p> <p>Se excluyeron pacientes: - tratados con otros biológicos - seguidos menos de 6 meses - participantes de ensayo clínico.</p>	<p>Intervención grupo control No modificación de dosis.</p> <p>Intervención grupo experimental Modificación de la dosis de ADA, ETA o IFX (tanto aumento como disminución).</p> <p>Seguimiento: Es retrospectivo</p> <p>Perdidas postaleatorización Es retrospectivo</p>	<p>Características basales similares</p> <p>Porcentaje de pacientes ADA (control si; no) / ETA (control si; no) / IFX (control si; no) - Dosis recomendada: 55.10; 62.5 / 45.28; 57.14 / 15.79; 17.39 - Dosis reducida: 36.73;25 / 52.83; 35.71 / 7.89; 8.7</p>	<p>Conclusiones: - La dosis media de ETA es significativamente menor que la de ADA e IFX. - En ciertos escenarios es posible reducir la dosis de anti-TNF y mantener baja actividad de la enfermedad.</p> <p>Reconocen limitaciones: - Estudio retrospectivo. - Participación de sólo dos hospitales. - Precios en España lo que limita la aplicabilidad de los resultados. - No se han incluido todos los biológicos. - Se valora sólo</p>	<p>Comentarios: Es un estudio retrospectivo más diseñado para el análisis de costes y en el que los únicos datos de eficacia que se aportan son los señalados en el apartado de resultados, datos que además no se analizan comparativamente.</p> <p>Creo que parte de los datos de este estudio son los mismos que los de de la Torre I 2014</p>	<p>Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad.</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 3. - Oxford: 4.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>realización: Del 1 de octubre de 2006 a 30 de septiembre de 2010.</p>	<p>Desenlaces: - Variables sociodemográficas (edad, sexo) - Evolución de la enfermedad - FAMEcs concomitantes. - Actividad de la enfermedad (DAS28): .. al inicio del tratamiento. .. antes de cualquier cambio. .. en la última visita. Se consideran: - controlados si DAS28 < 3.2 - no controlados si DAS28 ≥ 3.2 - Dosis de fármaco y cualquier variación de la misma (estandarizadas y ajustadas al porcentaje medio de la dosis</p>			DAS28		

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>recomendada (considerada 100%).</p> <p>.. En el caso de IFX se añadió el coste del hospital de día.</p> <p>..Se tienen en cuenta, tanto la variación en la dosis como en el intervalo entre dosis.</p> <p>.. Se considera cambio de dosis si es > 15% de la dosis recomendada.</p>					
ESTUDIOS SOBRE TODOS LOS ANTI-TNF							
<p>Cita abreviada:</p> <p>Marks JL. 2015</p>	<p>Objetivo:</p> <p>Analizar si una estrategia de combinación de valoración clínica y ecográfica permite seleccionar</p>	<p>Número de participantes</p> <ul style="list-style-type: none"> - 193 reciben un biológico - 219 reciben anti-TNF - 115 cumplen criterios - 70 aceptan 	<p>Intervención grupo control</p> <p>Control: no cambio de dosis</p> <p>Intervención grupo experimental</p> <p>Intervención: un</p>	<p>Evolución de la enfermedad: 10.54 años.</p> <p>Características basales similares aunque los que optimizan son algo más mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reactivación: 32 (40%) a los 7.65 ± 5.17 meses - Remisión: 37 (54%) tras 10.2 ± 6.52 meses 	<p>- La reducción de un tercio de la dosis de los anti-TNF es posible en algunos pacientes con AR de larga evolución y puede hacerse con seguridad en la</p>	<p>Comentarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es un estudio de práctica clínica diaria. - No diferencia entre los distintos anti-TNF 	<p>Al tratarse de un estudio de práctica clínica diaria no se aplican escalas SIGN ni</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>pacientes con AR para reducción de dosis de anti-TNF.</p> <p>Diseño: Estudio de práctica clínica diaria.</p> <p>Características del diseño Un solo centro</p> <p>Periodo de realización: de enero de 2012 a febrero de 2014</p>	<p>reducción de dosis</p> <p>Características de los participantes: Pacientes con AR (EULAR/ACR 2010): en tratamiento con anti-TNF durante más de un año sin corticoides en remisión ($DAS28 \leq 2.6$) y sin sinovitis en ecografía durante más de 6 meses.</p> <p>Desenlaces: Pérdida de remisión: - $DAS28 \geq 2.6$ - Presencia de sinovitis en la ecografía (PD) en cualquier articulación - Reactivación según el paciente</p> <p>Otra</p>	<p>tercio de reducción en la dosis: - ADA: 40 mg cada 3 semanas - ETA: 50 mg cada 10 días - IFX: 2 mg/kg por infusión - CZP: 200 mg cada 3 semanas. - GLM: 50 mg cada 6 semanas.</p> <p>En caso de reactivación se vuelve a la dosis plena del fármaco.</p> <p>Seguimiento: No se especifica.</p> <p>Valoraciones: A las 12 semanas tras el cambio. Cada 24 semanas después</p> <p>Perdidas</p>	<p>.. 96% a los 3 meses .. 63% a los 6 meses .. 37% a los 9 meses .. 34% a los 18 meses</p> <p>- 88% mantienen al menos LDA ($DAS28 < 3.2$ y $PD \leq 1$) a los 6 meses. - Tras volver a dosis inicial: .. 6 (19%): remisión $DAS28$ y ecográfica .. 6 (19%): remisión $DAS28$ pero sinovitis en ecografía .. 15 (47%): LDA ($DAS28 \geq 2.6$ y < 3.2) .. 5 (15%): actividad moderada ($DAS28 \geq 3.2$ y < 5.1) .. ningún paciente con actividad alta.</p> <p>- Los factores asociados a remisión son: .. Menor DAS al inicio del anti-TNF .. FR negativo</p>	<p>práctica clínica diaria. - La ecografía, además de la valoración clínica y las características de la enfermedad, pueden ayudar en la identificación y monitorización de los pacientes optimizables.</p> <p>Ventajas: - Estudio en práctica clínica diaria. - Empleo de ecografía como ayuda en la decisión de optimización.</p> <p>Limitaciones: - Variabilidad dependiente de observador de la ecografía. - Un único valorador de eficacia clínica y</p>	<p>Jadad</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 3. - Oxford: 3b.</p>	

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		metodología: - Exponen aspectos éticos. - Análisis uni y multivariante.	postaleatorización No procede pero se especifican pérdidas		ecografía. - No controlan tratamientos concomitantes ni otros factores que pueden influir en la valoración ecográfica. - No utilizan índice ecográfico. - El empleo de los criterios de remisión y LDA de EULAR puede haber llevado a la sobreidentificación de reactivación lo que podría haber subestimado el verdadero valor de la optimización.		
ESTUDIOS SOBRE TOCILIZUMAB							
Cita abreviada: Epis O. 2015	Objetivo: Los autores no lo exponen pero estudian	Número de participantes 10	Intervención grupo control No hay	No se especifica tiempo de evolución de la enfermedad.	Conclusiones: - Los hallazgos apoyan el uso potencial de TCZ	Comentarios: - Estudio descriptivo y con un	Al tratarse de un estudio descriptivo

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	<p>resultados de eficacia tras la disminución de dosis de TCZ..</p> <p>Diseño:</p> <p>Estudio piloto pequeño, observacional, descriptivo</p> <p>Características del diseño</p> <p>Un solo centro</p> <p>Periodo de realización:</p> <p>No se especifican fechas</p>	<p>Características de los participantes:</p> <p>Pacientes con AR en tratamiento con TCZ a dosis estándar durante 12 meses y remisión clínica durante al menos 6 meses.</p> <p>Desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> - VAS - HAQ - CDAI - SDAI - Ecografía 	<p>Intervención grupo experimental</p> <p>Reducción de la dosis de ABA intravenoso a 4 mg/Kg/mes</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se especifican tratamientos concomitantes - Si reactivación: vuelta a dosis estándar de ABA <p>Seguimiento:</p> <p>12 meses</p> <p>Perdidas postaleatorización</p> <p>3 (2 por pérdida de eficacia y 1 por efecto adverso, neoplasia).</p>	<p>Basal / 12 meses (media \pm ¿?)</p> <ul style="list-style-type: none"> - DAS28VSG: 1.7 ± 1.1 / 2.4 ± 1.2 - DAS28PCR: 1.5 ± 0.8 / 2.2 ± 0.5 - HAQ: 0.1 ± 0.4 / 0.2 ± 0.4 - CDAI: 3.1 ± 2.9 / 4.7 ± 2.8 - SDAI: 3.2 ± 2.9 / 4.8 ± 2.8 <p>Aportan, además, datos de ecografía.</p> <p>A los 12 meses, todos los pacientes en remisión de la enfermedad estable aunque con un ligero empeoramiento de todas las escalas.</p> <p>Dos pacientes sufren reactivación de la enfermedad, a los 2 y 4 meses de seguimiento, se reinstaura la dosis estándar de TCZ y a los 12 meses ambos están en remisión clínica.</p>	<p>a la dosis reducida de 4 mg/Kg para mantener la remisión clínica y radiográfica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En el caso de reactivación de la enfermedad el restablecimiento de la dosis estándar puede restaurar la remisión - Reconocen limitaciones que les impiden conclusiones definitivas: estudio piloto, preliminar y descriptivo. 	<p>tamaño muestral muy pequeño.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En los datos del análisis estadístico se especifica que es la media pero ni siquiera si es error o desviación estándar. - Se habla de dosis estándar de TCZ pero no se especifica ¿8 mg/Kg? 	<p>y de muestra muy pequeña, no se aplican escalas SIGN ni Jadad</p> <p>Nivel de evidencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SIGN: 2- - Oxford: 4.
Cita abreviada: van	Objetivo: Examinar la proporción de	Número de participantes 22	Intervención grupo control No aplicable	<ul style="list-style-type: none"> - Duración de la enfermedad: 10 (5 – 17) - Duración del tratamiento a dosis de 8 mg/Kg/mes antes de optimización: 11 meses \pm 6.2 (DE). 	Conclusiones: - Es posible la reducción de TCZ de 8 a 4	Comentarios: Es un estudio retrospectivo, descriptivo y	Al tratarse de un estudio descriptivo

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Herwaarde n N. 2014	<p>pacientes con AR con éxito en la reducción de dosis de TCZ a 4 mg/Kg tras alcanzar baja actividad de la enfermedad con 8 mg/Kg</p> <p>Diseño: Estudio retrospectivo y observacional</p> <p>Características del diseño Un solo centro</p> <p>Periodo de realización: De septiembre de 2010 a abril de 2013 Un único centro</p>	<p>Características de los participantes: Pacientes con AR (criterios de 2010 y/o 1987) que comienzan con TCZ 8 mg/Kg/mes, tras 6 meses, si baja actividad de la enfermedad (DAS28<3.2 y/o opinión del reumatólogo), se reduce dosis a 4 mg/Kg/mes. Se excluyen pacientes en los que la optimización de dosis es debida a EA.</p> <p>Desenlaces: - Variable primaria: porcentaje de pacientes con éxito tras la reducción de dosis de TCZ - Variables</p>	<p>Intervención grupo experimental Reducción de TCZ a 4 mg/Kg/mes</p> <p>Si reactivación (DAS28 ≥ 3.2 y/o opinión del reumatólogo), se vuelve a intensificar TCZ a 8 mg/Kg/mes</p> <p>Seguimiento: 6 meses</p> <p>Perdidas postaleatorización 2 tras optimización y 1 tras reintensificación, los tres por EA</p>	<p>- Mantienen reducción de dosis: .. A los tres meses: 17 de 22 (77% ;IC:54-91) .. A los seis meses: 11 de 20 (55%; IC: 32-76) .. DAS28 (media ± DE) Basal 2.3 ± 0.9 Tres meses 2.7 ± 1.2 Seis meses 2.5 ± 1</p> <p>- 9 reactivaciones .. 7 (78%) ocurrieron en las primeras 16 semanas tras la bajada de dosis. .. En 7 se reintensifica TCZ a 8 mg/Kg/mes. .. En 2 se reintensifica TCZ a 6 mg/Kg/mes por EA .. 8 recuperan baja actividad de la enfermedad (un paciente más de 6 meses después). .. DAS28 (media ± DE) Tres meses 2.8 ± 1 Seis meses 2.8 ± 1</p> <p>- Medicación concomitante .. FAME: 1 suspende 2 reducen dosis 1 aumenta dosis. Todos mantienen dosis reducida de TCZ a los 6 meses. .. Corticoides: 2 pacientes precisan aumento de</p>	<p>mg/Kg/mes en la mayoría de los pacientes con AR respondedores. - Quedan importantes cuestiones por responder: .. Seguridad .. Coste-eficacia .. Riesgo de progresión radiográfica .. Identificación de factores predictores. Reconocen limitaciones: .. Muestra pequeña que les impide encontrar predictores de éxito para la reducción de dosis. .. Falta de grupo control.</p>	<p>con un tamaño muestral muy pequeño, con todas las limitaciones metodológicas que esto implica.</p>	<p>y de muestra muy pequeña, no se aplican escalas SIGN ni Jadad.</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 3. - Oxford: 4.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		secundarias: .. Tiempo hasta la reactivación .. Incidencia de ineficacia tras la reintensificación.		esteroides (los dos reintensificados) 4 pacientes reducen/suspenden dosis tras reducción de TCZ (3 precisan reintensificación de TCZ) 7 requieren infiltración o dosis intramuscular (4 con reintensificación de TCZ).			
ESTUDIOS SOBRE ABATACEPT							
Cita abreviada: Westhovens R. 2015	Objetivo: Evaluar el impacto en la actividad de la enfermedad de la reducción de ABA intravenoso de 10 a 5 mg/Kg en pacientes que han alcanzado un DAS28 VSG < 2.6 tras dos años de tratamiento. Diseño: Estudio multicéntrico,	Número de participantes 108 .. 58: 10 mg/Kg .. 50: 5 mg/Kg Características de los participantes: Pacientes con AR de ≤ 2 años de evolución, erosiva y seropositiva en el momento de inclusión en el estudio AGREE, con DAS28 VSG < 2.6 en el momento de finalización de dicho estudio (dos años; día	Intervención grupo control ABA intravenoso 10 mg/Kg/mes Intervención grupo experimental ABA intravenoso 5 mg/Kg/mes Ambas según rango de peso No se permite ajuste de dosis Se permiten FAMEs concomitantes Si reactivación: aumento de	Duración de la enfermedad: 2.2 ± 0.4 10 mg/Kg / 5 mg/Kg / HR (IC95%) (n;% ó DE): - Reactivación 18 (31) / 17 (34) / 0.87 (0.45 – 1.69) - Dos DAS28 PCR ≥3.2: 13 (22.4) / 11 (22) - Modificación tto: 6 (10.3) / 9 (18) .. FAME adic: 2 (0.4) / 6 (12) .. Esteroides AD: 0 / 0 .. ABA 10 mg(Kg: 4 (6.9) / 4 (8) - Pérdida de remisión: 31 (53.4) / 32 (64) - Cambio medio DAS28 PCR: 0.27 (0.10) / 0.25 (0.11) - Cambio medio HAQ: -0.07 (0.04) / 0.06 (0.05)	Conclusiones: - La baja actividad de la enfermedad puede mantenerse en pacientes con AR precoz y mal pronóstico con DAS28 VSG < 2.6 tras dos años de ABA IV (10 mg/Kg) y MTX tras reducir la dosis de ABA a 5 mg/Kg mensual. - Teniendo en cuenta que el tratamiento precoz puede alterar el curso de la enfermedad y	Comentarios: - Es un ensayo de aceptable calidad que responde a la pregunta en revisión para ABA	SIGN Checklist 1.1 Si 1.2 No se puede saber (no especifican el método de randomización) 1.3 No se puede saber (no especifican el método de randomización) 1.4 Si (aunque

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>randomizado, doble ciego, de dos ramas, diseño paralelo</p> <p>Características del diseño</p> <p>Subestudio del AGREE (pacientes con AR de ≤ 2 años de evolución, con ≥ 12 articulaciones dolorosas y ≥ 10 articulaciones inflamadas, PCR ≥ 0.45 mg/dl, FR y/o anti-CCP2 y con erosión radiográfica y naive a MTX; primer año ABA/PBO + MTX; segundo año abierto, todos ABA+MTX</p> <p>Periodo de</p>	<p>701).</p> <p>Desenlaces:</p> <p>- Variable primaria: tiempo hasta reactivación:</p> <p>.. FAME adicional</p> <p>.. ≥ 2 ciclos de esteroides a dosis altas</p> <p>.. ABA 10 mg/Kg</p> <p>.. DAS28 PCR ≥ 3.2 en dos visitas consecutivas</p> <p>- Variables secundarias:</p> <p>.. Actividad de la enfermedad (DAS28 PCR)</p> <p>.. Porcentaje de pacientes que modifican el tratamiento (adición de FAME, ≥ 2 ciclos de esteroides a dosis altas o ABA 10 mg/Kg) o tienen un DAS28 PCR ≥ 3.2 en dos</p>	<p>FAME / aumento de esteroides / abandono doble ciego y ABA 10 mg/Kg.</p> <p>Seguimiento:</p> <p>12 meses</p> <p>Perdidas postaleatorización</p> <p>(10 / 5)</p> <p>3 (1 por pérdida de eficacia) / 5 (1 por efecto adverso)</p>		<p>beneficios en cuanto a seguridad y gasto de evitar la exposición innecesaria al fármaco, la opción de inducción con un biológico (en combinación con MTX) seguida de reducción de su dosis puede ser una opción terapéutica en pacientes con AR precoz que han alcanzado DAS28 VSG < 2.6.</p> <p>- Reconocen limitaciones:</p> <p>.. Muestra pequeña.</p> <p>.. Población seleccionada:</p> <p>.. AR precoz</p> <p>... En remisión tras dos años de tratamiento con ABA (10 mg/Kg)</p> <p>... Variable</p>		<p>no especifican el método)</p> <p>1.5 Si</p> <p>1.6 No. Se permiten cambios de tratamiento o que se utilizan para el análisis</p> <p>1.7 Si</p> <p>1.8 Sí</p> <p>1.9 Si</p> <p>1.10 No se puede saber (no se aportan datos individuales de los centros).</p> <p>2.1 Calidad aceptable</p> <p>2.2 Si</p> <p>2.3 Si</p> <p>Jadad 3</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	<p>realización:</p> <p>No se especifican fechas</p> <p>Participan 35 de los 87 centros que participaron en el estudio</p>	<p>valoraciones consecutivas)</p> <p>.. Porcentaje de pacientes que pierden el estado de remisión (DAS28 PCR \geq 2.6) en cualquier momento.</p> <p>.. HAQ</p>			<p>empleada, DAS28 PCR (por consistencia con resultados del AGREE) sin aplicar los criterios de remisión del ACR. ...Empleo de dos medidas diferentes (DAS28 VSG para la inclusión y DAS28 PCR para el seguimiento.</p>		<p>Nivel de evidencia:</p> <p>- SIGN: 1+.</p> <p>-Oxford:1b</p>
ESTUDIOS SOBRE TODOS LOS BIOLÓGICOS							
<p>Cita abreviada:</p> <p>Haschka J. 2015</p> <p>Estudio RETRO Análisis interino</p> <p>EudraCT 2009-015740-42</p>	<p>Objetivo:</p> <p>Evaluar la posibilidad de disminuir o suspender el tratamiento antireumático en pacientes con AR en remisión estable.</p> <p>Diseño:</p> <p>Estudio fase 3,</p>	<p>Número de participantes</p> <p>22</p> <p>Características de los participantes:</p> <p>Pacientes con AR (criterios de 2010) con al menos 12 meses de remisión estable con un DAS28VSG < 2.6 durante, al</p>	<p>Intervención grupo control</p> <p>Continuación: mantenimiento del tratamiento a dosis plenas durante 12 meses</p> <p>Intervención grupo experimental</p> <p>- Reducción : reducción de FAMEcs y/o b al</p>	<p>- Características basales similares entre los tres grupos aunque con diferencias estadísticamente significativas en la duración de la enfermedad y el empleo de MTX.</p> <p>- Duración de la enfermedad: 5 \pm 7</p> <p>- Tratamiento con biológicos: 40.6% (75.6% anti-TNF).</p> <p>Total/Mantenimiento/Reducción/Suspensión/Red+Sus - n (%)/%/ (p)/% (p)/n (%)</p> <p>.. Reactivación:</p>	<p>Conclusiones:</p> <p>- El estudio sugiere que la optimización de dosis e incluso la suspensión del tratamiento antireumático es posible y permite mantener la remisión en más de la mitad de los pacientes durante un año.</p>	<p>Comentarios:</p> <p>Se trata de un estudio muy bien diseñado, aunque abierto. No analizan por separado los datos de optimización de los biológicos. Al ser un análisis</p>	<p>Al no aportar datos específicos sobre el tratamiento o con biológicos y aportar sólo datos indirectos, no se aplican escalas</p>

REFERENCIA A	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	<p>multicéntrico, randomizado, abierto, prospectivo, controlado y en grupos paralelos</p> <p>Características del diseño 11 centros</p> <p>Periodo de realización: De mayo de 2010 a mayo de 2013</p>	<p>menos, 6 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La remisión debía haberse documentado en al menos tres visitas secuenciales en 6 meses. - Los pacientes tenían que recibir tratamiento estable con FAMEcs (MTX, LFN, HCQ y SSZ) y/o FAMEb biológicos (IFX, ADA, ETA, GOL, CZP, TCZ) sin cambio de dosis en los últimos 6 meses <p>Se excluyeron pacientes tratados en los 12 meses previos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RTX o ABT - Esteroides > 5 mg/día 	<p>50%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suspensión: reducción de la dosis al 50% durante 6 meses antes de la suspensión completa. - La dosis de FAMEcs o TCZ se redujo al 50% sin cambio en el intervalo entre dosis. - La dosis de anti-TNF se redujo duplicando el tiempo entre administraciones. - Los corticoides (≤ 5 mg/día) se redujeron como los FAMEcs. - Se permitía el uso de AINEs a demanda. <p>Si reactivación, si se había reducido la dosis, se volvía al régimen inicial</p>	<p>34(33.7)/15.85%/38.9%/(0.036)/51.9%(0.003)/28 (44.4)</p> <p>No diferencias en la reactivación entre los brazos de reducción y suspensión La mayoría de las reactivaciones ocurrieron en los primeros 6 meses</p> <p>No hacen un análisis por separado de los grupos con FAMEcs y b.</p> <p>Con respecto a los datos que aportan sobre tratamiento biológico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Curva Kaplan-Meier de supervivencia de remisión en pacientes con/sin biológicos en la que aparentemente no hay diferencias aunque no aportan datos ni p. - No hay diferencias en el porcentaje de pacientes tratados con FAMEb entre los pacientes que mantienen remisión y los que sufren reactivación (37.3 (25) vs 47.1 (16); p = 0.395. - En el análisis multivariable (regresión logística) el tratamiento con FAMEb no resulta un predictor de reactivación tanto si se excluye la VSG basal del análisis (B: 0.502; Wald: 0.775; p: 0.379; OR: 0.652; IC95%: 0.540 – 5.049) como si se incluye (B: 0.701; Wald: 1.442; p: 0.230; OR: 2.016; IC95%: 0.642 – 6.330) 	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes con anti-CCP tienen un mayor riesgo de reactivación. <p>Reconocen fortalezas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Realización en el contexto de práctica clínica habitual, aplicable a la mayoría de los pacientes con AR. - Diseño prospectivo, randomizado y controlado. - Criterio riguroso de remisión estable. <p>Reconocen limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Falta de datos radiológicos. - Falta de ciego. - Pequeñas diferencias basales en la duración de la 	<p>interino, es probable que en los próximos años publiquen más resultados.</p>	<p>SIGN ni Jada.</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 2+. - Oxford: 3b.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A		<p>Desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variable primaria: mantenimiento de la remisión durante 12 meses - Variable secundaria: predictores de reactivación en pacientes con reducción de dosis o suspensión. - Variable de actividad: DAS28VSG - Reactivación: pérdida de la remisión, DAS28VSG > 2.6. <p>Otras variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Criterios de remisión booleana ACR/EULAR, - HAQ - Edad, sexo, IMC, duración de la enfermedad, duración de la 	<p>de tratamiento y se iniciaba fase de observación del estudio</p> <p>Seguimiento: 12 meses</p> <p>Se valoran basal, a los 3, 6, 9 y 12 meses</p> <p>Perdidas postaleatorización No se especifican, parece que no hay</p>		<p>enfermedad y el uso de MTX.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12 meses de seguimiento. 		

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		remisión, FR y anti-CCP, tratamiento concomitante. Otra metodología: Calculan tamaño muestral Describen método de randomización Análisis: Descriptivo Análisis multivariable con regresión logística.					
Cita abreviada: Inciarte-Mundo J. 2014	Objetivo: Describir la experiencia de los autores en la reducción de dosis de fármacos biológicos en un grupo de pacientes con enfermedades reumáticas en	Número de participantes Muestra inicial: 169 pacientes. Finalmente incluidos: 153 Excluidos - No biológico en el momento de la evaluación: 2 - Duración del	Intervención grupo control Dosis estándar (DE). Intervención grupo experimental Dosis reducida (DR): pauta de tratamiento	DR: - 42.6% de todas las AR. - Menos FAMEcs - Menos corticoides. - Motivo de reducción de dosis: .. Remisión de la enfermedad (DAS28 ≤ 2.6) en 32 (91.4%) .. Baja actividad (DAS28 ≤ 3.2 y > 2.6) en 3 (8.6%) - Tiempo de reducción de dosis: 13.6 ± 11.9 meses.	Conclusiones: - Es posible reducir la dosis de agentes biológicos en pacientes con artropatías inflamatorias en remisión o baja actividad tratados inicialmente con dosis estándar con un control	Comentarios: Es un estudio transversal observacional y descriptivo en el que se incluyen distintas enfermedades y fármacos. Se han extraído los datos	Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad Nivel de evidencia: - SIGN: 3.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A	<p>condiciones de práctica clínica.</p> <p>Analizar cuantos pacientes estaban recibiendo una dosis reducida del fármaco biológico en el momento del análisis, estudiar sus características y compararlo con el grupo de pacientes con dosis estándar.</p> <p>Diseño: Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo.</p> <p>Características del diseño Participa un</p>	<p>tratamiento menor de 6 meses: 14</p> <p>- Pacientes con AR: 82 (53.5%)</p> <p>Características de los participantes: Pacientes atendidos en la consulta de la Unidad de Artritis que habían recibido al menos una dosis de fármaco biológico en el año 2011.</p> <p>Desenlaces: - Variables demográficas. - Diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad. - Tratamientos previos. - Tratamiento biológico (fármaco, dosis y</p>	<p>inferior a la recomendada en la ficha técnica de cada producto, por dosis menores o aumento de los intervalos entre dosis.</p> <p>La pauta reducida se estableció, sobre la base de un control adecuado y mantenido de la actividad de la enfermedad, según práctica clínica sin protocolo ni estrategia establecida.</p> <p>Se excluyen pacientes en los que se retiró el fármaco biológico por efecto adverso.</p> <p>Incluyen pacientes</p>	<p>DE / DR / p</p> <p>- VSG: 22.7 ± 17.1 / 10.1 ± 5.8 / < 0.0001</p> <p>- PCR: 0.9 ± 1.2 / 0.17 ± 1.2 / < 0.0001</p> <p>- DAS28: 3.2 ± 1 / 2.28 ± 0.66 / < 0.0001</p> <p>- Remisión (DAS28 ≤ 2.6) (n; %): 16 (34) / 29 (82.9) / < 0.0001</p> <p>- Baja actividad o remisión (DAS28 ≤ 3.2)(n; %): 28 (59.6) / 31 (88.6) / 0.001</p>	<p>adecuado de la enfermedad en muchos casos en la práctica clínica habitual.</p> <p>Reconocen limitaciones:</p> <p>- Estudio observacional, de práctica clínica, con muestra reducida.</p> <p>- Reducción de dosis empírica y progresiva.</p> <p>- Estudio transversal que impide valorar la evolución a largo plazo de los pacientes a los que se ha reducido la dosis.</p> <p>- Experiencia en ADA, ETA y TCZ, mucho menor en IFX y nula en CZP, GOL, ABT y RTX.</p> <p>- No se evalúan seguridad ni costes.</p>	<p>correspondientes a AR aunque estos datos no son diferenciados por fármaco.</p>	<p>- Oxford: 4.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	<p>solo centro</p> <p>Periodo de realización:</p> <p>De junio a noviembre de 2011.</p>	<p>duración).</p> <p>- Tratamiento concomitante.</p> <p>En pacientes con AR:</p> <p>- VSG y PCR al inicio del biológico</p> <p>- DAS28 en el momento de recogida de datos.</p> <p>En pacientes con dosis reducida:</p> <p>- Motivo de reducción de dosis</p> <p>- Tiempo en dosis reducida</p> <p>- Mantenimiento o no de la dosis reducida en el momento de la recogida de datos.</p>	<p>tratados con ADA, ETA, IFX y TCZ.</p> <p>Seguimiento:</p> <p>Es transversal</p> <p>Perdidas postaleatorización</p> <p>Es transversal</p>				
<p>Cita abreviada:</p> <p>Maneiro</p>	<p>Objetivo:</p> <p>Analizar la eficacia de un</p>	<p>Número de participantes</p> <p>64 pacientes</p>	<p>Intervención grupo control</p> <p>No hay</p>	<p>% (IC 95%)</p> <p>6 meses / 12 meses / 18 meses</p> <p>- Total</p> <p>.. n: 51 / 36 / 27</p>	<p>Conclusiones:</p> <p>- La disminución de la dosis en pacientes con AR</p>	<p>Comentarios:</p> <p>- Es un estudio retrospectivo, observacional</p>	<p>Al tratarse de un estudio retrospectivo</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
JR. 2014	<p>régimen de optimización de tratamientos biológicos en pacientes con AR.</p> <p>Diseño: Estudio retrospectivo y observacional.</p> <p>Características del diseño Participa un solo centro</p> <p>Periodo de realización: De enero de 2009 a septiembre de 2012.</p>	<p>Características de los participantes: Pacientes diagnosticados de AR tratados con anti-TNF, ABT o TCZ y con optimización.</p> <p>Desenlaces: - Primaria: tiempo hasta la reactivación .. aumento del DAS28VSG < 20% respecto al basal. .. Cualquier aumento en la dosis o frecuencia del biológico, FAMEcs o esteroides. - factores predictores. - Secundarias: .. diferencias en DAS28VSG a los 6 y 12 meses respecto a basal.</p>	<p>Intervención grupo experimental Optimización de dosis según un protocolo: - IFX: De 5 a 3 mg/Kg o de 6 a 8 semanas. - ETA: de 7 a 10 días. - ADA y CTZ: de dos a tres semanas. - TCZ: de 8 a 4 mg/Kg. - ABA: .. si peso > 60 Kg: de 750 a 500 mg. .. si peso < 60 Kg: de 4 a 6 semanas.</p> <p>Optimización si: - DAS28VSG < 2.6 en AR precoz (≤ 2 años) - DAS28VSG < 3.2 mantenido en AR establecida. - Visitas y otros</p>	<p>.. Reactivación: 9.8 (4.4–20.2) / 31.4 (20.7–45.7) / 44.6 (32.4–58.9) .. Con ≥ 1 inflamada: 1.6 (0.2–11.2) / 17.2 (9.0 – 31.7) / 27.1 (16.3 – 43)</p> <p>- ABA .. n: 3 / 2 / 2 .. Reactivación: 57.3 (22.8 – 93.8) / 90.5 (62.6 – 99.6) / 95.2 (74.1 – 99.9) .. Con ≥ 1 inflamada: 0.0 / 66.7 (22.6 – 99.1) / 66.7 (22.6 – 99.1)</p> <p>- ADA .. n: 9 / 8 / 7 .. Reactivación: 0.0 / 30.8 (11.1 – 68.2) / 30.8 (11.1 – 68.2) .. Con ≥ 1 inflamada: 0.0 / 11.1 (1.6 – 56.7) / 11.1 (1.6 – 56.7)</p> <p>- CZP: .. n: 2 / 0 / 0 .. Reactivación: 50 (8.9 – 99.4) / -- / -- .. Con ≥ 1 inflamada: 0.0 / -- / --</p> <p>- ETA .. n: 24 / 17 / 13 .. Reactivación: 0.0 / 11.1 (2.9 – 37.5) / 36.9 (19.6 – 62) .. Con ≥ 1 inflamada: 0.0 / 5.5 (0.8 – 33.3) / 28.4 (12.9 – 55.52)</p> <p>- IFX .. n: 10 / 7 / 5 .. Reactivación: 0.0 / 25 (6.9 – 68.5) / 25 (6.9 – 68.5) .. Con ≥ 1 inflamada: 0.0 / 25 (6.9 – 68.5) / 25 (6.9 – 68.5)</p>	<p>tratados con biológicos supone un bajo porcentaje de reactivación. - Efectos beneficiosos de esta estrategia incluyen: .. la reducción del coste .. menos efectos secundarios.</p> <p>Reconocen limitaciones: - Pequeño tamaño muestral (sobre todo en el caso de algunos biológicos). - La variable baja actividad de la enfermedad puede no ser adecuada.</p> <p>Reconocen fortalezas: - Pacientes con diferentes características.</p>	<p>y de pequeño tamaño. - No se justifica bien la inclusión de al menos una articulación inflamada en la definición de reactivación y las diferencias en los resultados que esto supone. - Reportan resultados diferenciados por fármaco pero lo hacen sólo en una tabla, no hacen referencia a ellos en el apartado de resultados y creo que por la n no se deben tener en cuenta.</p>	<p>vo no se aplican escalas SIGN ni Jaded</p> <p>Nivel de evidencia: - SIGN: 3. - Oxford: 4</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
A		<p>.. diferencias en HAQ a los 6 y 12 meses respecto a basal. .. reactivación definida como aumento del DAS28VSG > 20% respecto al basal y presencia de al menos una articulación inflamada en cualquier evaluación tras la optimización.</p> <p>Otra metodología: Análisis de supervivencia.</p>	<p>tratamientos a criterio del reumatólogo encargado.</p> <p>Seguimiento: Es retrospectivo</p> <p>Perdidas postaleatorización Es retrospectivo</p>	<p>- TCZ .. n: 5 / 4 / 3 .. Reactivación: 23.4 (6.4 – 65.6) / 42.5 (15.1 – 84.7) / 61.7 (27.5 – 94.2) .. Con ≥ 1 inflamada: 12.5 (1.8 – 61.3) / 34.3 (9.1 – 84.2) / 34.3 (9.1 – 84.2)</p> <p>- Tiempo hasta reactivación: .. ABA: 10 (5 – 18) .. ADA: 19 (18 – 19) .. ETA: 15.5 (8 – 20.5) .. IFX: 16.5 (7 – 20) .. TCZ: 10 (4 – 18)</p> <p>- DAS28VSG en el momento de reactivación: 3.44 (2.94 – 4.79) - Variables asociadas con reactivación en el análisis univariante, no en el multivariante: .. Tipo de biológico (p<0.001) .. Número de biológicos previos (p<0.001) .. Tiempo en remisión (p<0.015) .. Artritis erosiva (p = 0.045)</p> <p>6 meses / 12 meses – ΔDAS28VSG (media (IC95%) p): 0.09 (-0.12 – 0.32) 0.37 / -0.21 (-0.54 – 0.12) 0.20 – ΔHAQ (media(IC95%) p): -0.03 (-0.15 – 0.09) 0.61 / -0.02 (-0.11 – 0.05) 0.51</p>	<p>- Seguimiento de 18 meses en el 60% de los pacientes.</p>		

4. Anexos

Anexo 1: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Pubmed

((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract] OR "Arthritis rheumatoid"[All Fields]) AND

("Biological Therapy"[Mesh] OR biologic*[All Fields] OR "Biological agents"[Title/Abstract] OR "biological drugs"[Title/Abstract] OR "Tumor Necrosis Factors"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[All Fields] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR adalimumab[All Fields] OR truedexa[All Fields] OR humira[All Fields] OR abatacept[All Fields] OR orenicia[All Fields] OR tocilizumab[All Fields] OR actemra[All Fields] OR roactemra[All Fields] OR golimumab[All Fields] OR Simponi[All Fields] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[All Fields] OR biosimilar*[All Fields] OR "biological disease* modifying antirheumatic drug*" [All Fields] OR "bDMARDs"[All Fields] OR "boDMARDs"[All Fields] OR "bsdMARDs"[All Fields])

AND ("Recurrence"[Mesh] OR "Recurrence"[Title/Abstract] OR "Remission Induction"[Mesh] OR "remission"[Title/Abstract] OR (reduc*[Title/Abstract] AND dos*[Title/Abstract]) OR "Drug free remission"[Title/Abstract] OR "relapse"[Title/Abstract] OR optimiz*[Title/Abstract] OR titration[Title/Abstract] OR "Step down therapy"[Title/Abstract] OR "treatment Adjustment"[Title/Abstract] OR "reduced dose"[Title/Abstract]

OR "low disease activity"[Title/Abstract] OR "low activity"[Title/Abstract] OR "dose reduction"[Title/Abstract] OR "dose adjustment"[Title/Abstract]

OR DAS[Title/Abstract] OR "Disease Activity Score"[Title/Abstract] OR "DAS28"[Title/Abstract] OR "Disease Activity Score 28"[Title/Abstract] OR "SDAI"[Title/Abstract] OR "Simplified Disease Activity Index"[Title/Abstract]

OR "clinical remission"[Title/Abstract] OR "complete remission"[Title/Abstract] OR "minimal disease activity"[Title/Abstract] OR "mda"[Title/Abstract] OR "maintenance dose"[Title/Abstract] OR "maintenance dosage"[Title/Abstract])

NOT ("Clinical Conference"[Publication Type] OR "Congresses"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Published Erratum"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type])

NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh])))

Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2015/12/31; English; French; Spanish

Embase

'arthritis, rheumatoid'/de OR 'arthritis, rheumatoid':ab,ti OR 'rheumatoid arthritis'/de OR 'rheumatoid arthritis':ab,ti AND ('biosimilar agent'/de OR 'biologic agent':ab,ti OR 'biological drugs':ab,ti OR biosimilar*:ab,ti OR 'biological disease modifying antirheumatic drugs':ab,ti OR 'biological therapy'/de OR 'tumor necrosis factor'/exp OR 'tumor necrosis factor':ab,ti OR 'anti tnf':ab,ti OR 'bdmards':ab,ti OR 'bodmards':ab,ti OR 'bsdwards':ab,ti OR 'infliximab'/exp OR infliximab:ab,ti OR 'remicade'/exp OR remicade:ab,ti OR 'etanercept'/exp OR etanercept:ab,ti OR 'enbrel'/exp OR enbrel:ab,ti OR 'adalimumab'/exp OR adalimumab:ab,ti OR truedexa*:ab,ti OR 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'abatacept'/exp OR abatacept:ab,ti OR 'orencia'/exp OR orenicia:ab,ti OR 'tocilizumab'/exp OR tocilizumab:ab,ti OR 'actemra'/exp OR 'roactemra'/exp OR roactemra:ab,ti OR actemra:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR golimumab:ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti) AND ('recurrent disease'/de OR recurrence:ab,ti OR 'remission'/de OR remission:ab,ti OR 'relapse'/de OR relapse:ab,ti OR recrudescence:ab,ti OR 'low disease activity':ab,ti OR 'low activity':ab,ti OR 'dose adjustment':ab,ti OR 'maintenance dose':ab,ti OR 'maintenance dosage':ab,ti OR 'reduce dosage':ab,ti OR 'reduce dose':ab,ti OR 'dose reduction':ab,ti OR 'reduced dose':ab,ti OR 'reduced doses':ab,ti OR 'disease

activity score'/de OR 'disease activity score':ab,ti OR 'das28'/de OR das:ab,ti OR 'das28':ab,ti OR 'disease activity score 28':ab,ti OR 'simplified disease activity index'/de OR sdai:ab,ti OR 'simplified disease activity index':ab,ti OR 'clinical remission':ab,ti OR 'complete remission':ab,ti OR 'minimal disease activity':ab,ti OR 'mda':ab,ti OR optimiz*:ab,ti OR 'treatment adjustment':ab,ti) AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim AND [english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [2013-2015]/py NOT ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp)) NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim)

Cochrane

:

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only
- #2 "rheumatoid arthritis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3 "arthritis rheumatoid":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 "biologic*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #6 biologic:ti,ab
- #7 "biological disease* modifying antirheumatic drug*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #8 ("bDMARDs" or "boDMARDs" or "bsDMARDs") ab,ti
- #9 biosimilar*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #10 #5 or #7 or #8 or #9
- #11 #4 and #10 Publication Year from 2013 to 2015
- #12 (infliximab or remicade or etanercept or enbrel or adalimumab or trudexa or humira or abatacept or orenzia or tocilizumab or actemra or roactemra or golimumab or Simponi or certolizumab or cimzia):ti,ab
- #13 #5 or #7 or #8 or #9 or #12
- #14 #4 and #13 Publication Year from 2013 to 2015
- #15 MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees
- #16 MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees
- #17 ("reduce dosage" or "Drug free remission" or "relapse" or optimization or "Step down therapy" or "treatment Adjustment" or "reduced dose"):ti,ab
- #18 ("low disease activity" or "low activity" or "dose reduction" or "dose adjustment"):ti,ab
- #19 (DAS or "Disease Activity Score" or "DAS28" or "Disease Activity Score 28" or "SDAI" or "Simplified Disease Activity Index"):ab,ti
- #20 ("clinical remission" or "complete remission" or "minimal disease activity" or "maintenance dose" or "maintenance dosage"):ti,ab
- #21 #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
- #22 #14 and #21 Publication Year from 2013 to 2015

Anexo 2: ESTUDIOS EXCLUIDOS

Estudio (referencia bibliográfica)	Razones de exclusión
Allaart. 2013	Resultados estudio BeSt (INF). Aunque se refieren a optimización, sólo aportan datos de suspensión.
Alten. 2014	Revisión literaria sobre el aumento de dosis de IFX.
Balsa. 2015	El objetivo del trabajo no responde a la pregunta en revisión. Se aportan datos de reducción de dosis pero no de desenlaces de eficacia de la misma.
Bernard. 2014	Es una editorial.
Borras-Blasco. 2014 - 3	Es un estudio de costes. Aunque habla de optimización en la discusión, no se aportan datos clínicos ni radiológicos.
Borras-Blasco. 2014 - 4	Es una revisión no sistemática. Aporta resultados sobre todo económicos pero da algunos datos de eficacia, en cualquier caso, de estudios ya incluidos en esta revisión.
Chimenti. 2013	Sólo aportan datos de suspensión de ETA, no de optimización.
Danré. 2014	Es un resumen al Congreso EULAR 2014 Resultados del estudio STRASS cuya publicación completa está incluida en esta revisión. Subanálisis de la reactivaciones reportadas durante el ensayo para valorar la relación entre la percepción del paciente y parámetros médicos.
De Keyser. 2014	No aportan datos de optimización de dosis.
den Broeder. 2013	Es un artículo sobre el estudio DRESS en el que se describe el diseño del estudio y sus dificultades pero no se reportan resultados.
Emery. 2013 - 1	Es un resumen al Congreso EULAR 2013 Resultados del estudio PRIZE cuya publicación completa está incluida en esta revisión.
Emery. 2013 - 2	Es un resumen al Congreso ACR 2013 Resultados del estudio PRIZE cuya publicación completa está incluida en esta revisión.
Emery. 2014 - 2	Es un resumen al Congreso EULAR 2014 Estudio PRIZE Analizan factores predictores de remisión mantenida en pacientes con artritis precoz del estudio PRIZE
Fautrel. 2013 - 1	Es un resumen al Congreso EULAR 2013 Resultados del estudio STRASS cuya publicación completa está incluida en esta revisión.
Fautrel. 2013 - 2	Es un resumen al Congreso ACR 2013 Resultados del estudio STRASS cuya publicación completa está incluida en esta revisión. Además se aportan datos de diferencias entre ADA y ETA sin tener en

	cuenta la optimización.
Fautrel. 2013 - 3	Es un resumen al Congreso EULAR 2013 Resultados del estudio STRASS cuya publicación completa está incluida en esta revisión.
Ferriols-Lisart. 2015	Es una revisión sistemática de las variaciones de dosis pero no dan datos de la influencia en la eficacia de dichas variaciones.
Gaujoux-Viala. 2014	Recomendaciones de la Sociedad Francesa de Reumatología para el manejo de artritis reumatoide.
Gomariz. 2015	Editorial de un monográfico. Optimización como individualización, no disminución de dosis.
González-Álvaro. 2015	Recomendaciones sobre optimización de la Sociedad Española de Reumatología.
Herwaarden. 2014	Es un resumen al Congreso ACR 2014 Resultados del estudio DRESS cuya publicación completa está incluida en esta revisión. Se analiza el valor predictivo de los niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en la reducción de dosis.
Hirata. 2015	No se ha localizado artículo completo.
Hsu. 2014	Describe un modelo farmacocinético / farmacodinámico de respuesta clínica a distintas dosis de ETA. No cumple los criterios para la inclusión en la revisión.
Kobelt. 2014	Es un análisis puramente económico de las dosis estándar y optimizadas de ETA. No responde a la pregunta.
Markusse. 2013	Es un resumen al Congreso ACR 2013 Resultados estudio BeSt (INF) a 10 años. Aportan datos globales de los cuatro grupos pero no se diferencia el grupo en el que se ha disminuido dosis / suspendido infliximab.
Martínez-Cutillas. 2015	No se ha localizado artículo completo.
Murphy. 2015	Estudio prospectivo, no randomizado, no ciego. No diferencian datos de AR / APs / EA ni de ADA / ETA
Nam. 2014	Revisión sistemática para el consenso EULAR de biológicos. Se incluye un apartado de optimización / suspensión pero se hace una descripción más bien literaria. Se revisa que todos los artículos estén en esta revisión.
Navarro-Millán.2013	Es una revisión sistemática sobre suspensión de anti-TNF. Excluye estudios con disminución de dosis si no hay una rama de suspensión.
Ostergaard. 2013	Es un resumen al Congreso ACR 2013 Resultados del estudio DOSERA cuya publicación completa está incluida en esta revisión.
Pavelka. 2013	Resultados del estudio PRESERVE Resultados de la fase 1 que es abierta y sin optimización de ETA.

Pham. 2013	Es un resumen al Congreso ACR 2013 Resultados del estudio STRASS cuya publicación completa está incluida en esta revisión.
Tanaka. 2013 - 1	Revisión sistemática sobre suspensión pero no aporta datos sobre optimización.
Tanaka. 2013 - 2	Revisión no sistemática sobre suspensión.
Tanaka 2014	Revisión no sistemática (aunque búsqueda bibliográfica sí sistemática) sobre suspensión. Incluye un apartado de de-escalation que se revisa para comprobar inclusión de estos artículos en esta revisión.
van Herwaarden. 2015 - 2	Revisión Cochrane hasta 08/09/2013. El único artículo que incluye de 2013 es Smolen 2013, incluido en esta revisión como artículo independiente.
Vollenhoven. 2013	Es un resumen al Congreso EULAR 2013 Resultados del estudio DOSERA cuya publicación completa está incluida en esta revisión.
Woodman. 2013	Es una editorial y, además, sobre el estudio OPTIMA en el que no se optimiza
Yoshida. 2014	Revisión sistemática sobre suspensión centrada en el diseño de los estudios y la definición de fallo.
Zhang. 2013	Es un resumen al Congreso ACR 2013 Estudio que aporta datos de optimización pero no de eficacia como resultado de la misma. Es el mismo estudio que Zhang. 2015 (publicación completa).
Zhang. 2015	Estudio que aporta datos de optimización pero no de eficacia como resultado de la misma.

Anexo 3: ABREVIATURAS

- ABT** – Abatacept
- ACR** – *American College of Rheumatology*
- ACR50 / 70**
- ADA** – Adalimumab
- AINE** – Antiinflamatorio no esteroideo
- AR** – Artritis reumatoide
- BPI** – *Brief Pain Inventory*
- CCP** – Péptido cíclico citrulinado
- CDAI** – *Clinical disease activity index*
- CZP** – Certolizumab pegol
- DAS** – *Disease activity score*
- DE** – Desviación estándar
- EA** – Efecto adverso
- EC** – Ensayo clínico
- ECA** – Ensayo clínico aleatorizado
- EQ-5D** – EuroCol-5 dimensiones
- ETA** – Etanercept
- EULAR** – *European League Against Rheumatism*
- EVA** – Escala visual analógica
- FACIT** – *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*
- FAME** – Fármaco modificador de la enfermedad
- FAMEb** – Fármacos modificadores de enfermedad biológicos
- FAMEcs** – Fármacos modificadores de enfermedad clásicos
- FR** – Factor reumatoide
- GLM** – Golimumab
- HAQ** – *Health assessment questionnaire*
- HCQ** – Hidroxicloroquina
- HRS** – *Hazard ratio*
- IART** – Intraarticular
- IC** – Intervalo de confianza
- IFX** – Infliximab
- IM** – Intramuscular
- IV** – Intravenoso
- LDA** – *Low Disease Activity*

- LFN** – Leflunomida
- LH** – Likelihood ratio
- LOCF** – *Last observation carried forward*
- MOS** – *Medical Outcomes Study Sleep Scale*
- MTX** – Metotrexate
- NAD** - Número de articulaciones dolorosas
- NAI** - Número de articulaciones inflamadas
- OR** – Odds ratio
- ns** – No signigicativo
- PBO** – Placebo
- PCR** – Proteína C reactiva
- PD** – *Power doppler*
- PICO** – *Patient, Intervention, Comparator, Outcome*
- P/MCS** – *Physical/Mental Component Summary*
- PRO** – *Patient Reported Outcome*
- SIGN** – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- RS** – Revisión sistemática
- RTX** – Rituximab
- SDAI** – *Simple clinical disease activity index*
- SF36** – *36-term Short Form Health Survey*
- SSZ** – Sulfasalacina
- TB** – Terapia biológica
- TCZ** – Tocilizumab
- TNF** – Factor de necrosis tumoral
- VAS** – *Visual analogue scale*
- TSS** – Índice Sharp van der Heijde
- VSG** – Velocidad de sedimentación globular
- WIS** – *Work Instability Scale*
- WPAI** – *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*

5. Bibliografía:

1. Allaart C F, Lems WF, Huizinga TWJ.
The BeSt way of withdrawing biologic agents.
Clin Exp Rheumatol 2013;31(Suppl 78):S14-S18.
2. Alten R. van den Bosch.
Dose optimization of infliximab in patients with rheumatoid arthritis.
Int J Rheum Dis 2014;17(1):5-18.
3. Balsa A, Tovar Beltran JV, Cáliz Cáliz R, Mateo Bernardo I, García-Vicuña R, Rodríguez-Gómez M et al.
Patterns of use and dosing of tocilizumab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in routine clinical practice: the ACT-LIFE study.
Rheumatol Int 2015;35(9):1525-1534.
4. Bernard NJ.
Optimizing withdrawal of therapy to sustain remission.
Nat Rev Rheumatol 2014;11(1):2.
5. Borrás-Blasco J, Gracia-Pérez A, Rosique-Robles JD, Casterá E, Abad J.
Clinical and economic impact of the use of etanercept 25 mg once weekly in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients.
Expert Opin Biol Ther 2014;14(2):145-150.
6. Borrás-Blasco J, Gracia-Pérez A, Pérez-Torres AA, Casterá DE, Abad J, Rosique-Robles D.
Adalimumab dose reduction in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients in sustained clinical remission.
Ann Rheum Dis 2014;73(Suppl2):241.
7. Borrás-Blasco J, Casterá MDE, Cortes X, Rosique-Robles JD, Abad FJ
Economical impact associated with a biological therapy prioritization protocol in patients with rheumatoid arthritis in the Hospital of Sagunto.
Expert Opin Biol Ther 2014;14(11): 1561-7.
8. Borrás-Blasco J, Navarro Ruiz A
Dose modification of anti-TNF in rheumatoid arthritis and estimated economical impact: a review of observational studies.
Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2015;15(1):71-79.
9. Chimenti MS, Graceffa D, Muzio GD, Ballanti E, Rinaldi M, Perricone R.
Discontinuation of anti-TNF α therapy due to remission in rheumatoid arthritis: A retrospective study.
Clin Drug Investig 2013;33(Suppl2):S122-S125.
10. Danré A, Gossec L, Pham T, Morel J, Alfaiate T, Dernis E et al.
Effects of TNF α -blockers tapering on occurrence of patient-perceived flares in rheumatoid arthritis: A subanalysis of strass.
Ann Rheum Dis 2014 ;73(Suppl2):231-232
11. De Keyser F, De Kock J, Leroi H, Durez P, Westhovens R, the Infliximab EAP Study Group.
Ten-year followup of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with severe, longstanding refractory disease: a cohort study.
J Rheumatol 2014;41(7):1276-1281.
12. de la Torre I, Valor L, Nieto JC, Hernández D, Martínez L, González CM et al.
Anti-TNF treatments in rheumatoid arthritis: economic impact of dosage modification.
Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2013;13(3):407-414.
13. de la Torre I, Valor L, Nieto JC, Montoro M, Carreño L.
Minimum effective dosages of anti-TNF in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study.
Reumatol Clin 2014;10(2):101-104.
14. den Broeder AA, van Herwaarden N, van der Maas A, van den Hoogen FHJ, Bijlsma JW, van Vollenhoven RF et al.

- Dose REduction strategy of subcutaneous TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: design of a pragmatic randomised non inferiority trial, the DRESS study.
BMC Musculoskelet Disord 2013;14:299.
15. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martín Mola E, Bukowski J et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study.
Ann Rheum Dis 2013;72(Suppl3):399.
 16. Emery P, Spieler W, Stopinska-Polaxewska M, Korshunov N, Bukowski J, Pedersen R et al. Assessing maintenance of remission after withdrawal of etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in early rheumatoid arthritis patients who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study.
Arthritis Rheum 2013;65(10Suppl):S1149.
 17. Emery P, Wiland P, Dudler J, Ionescu RM, Vlahos B, Bukowski J et al. Reduced/withdrawn dose of etanercept-methotrexate therapy of early rheumatoid arthritis has a favorable impact on patient-reported outcomes compared with MTX alone or placebo: the PRIZE study.
Ann Rheum Dis 2013;72(Suppl):765.
 18. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martín-Mola E, Buch MH et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis.
N Engl J Med 2014;371(19):1781-1792.
 19. Emery P, Pedersen R, Bukowski J, Marshal L. Early response to etanercept-methotrexate induction therapy predicts sustained remission with reduced-dose combination regimen in the prize study.
Ann Rheum Dis 2014;73(Suppl2):75.
 20. Epis O, Casu C, Belloli L, Schito E, Filippini D, Muscarà M et al. Reduced dose of tocilizumab for the maintenance of remission in patients with rheumatoid arthritis: a clinical experience.
Rheumatol Int 2015;35(9):1569-1570.
 21. Fautrel B, Gandjbakhch J, Foltz V, Pham T, Morel J, Alfaiate T et al. Targeting the lowest efficacious dose for rheumatoid arthritis patients in remission: Clinical and structural impact of a step-down strategy trial based on progressive spacing of TNF-blocker injections (strass trial).
Ann Rheum Dis 2013;72(Suppl3):72.
 22. Fautrel B, Pham T, Morel J, Alfaiate T, Dernis E, Gaudin P et al. Results of the STRASS trial regarding impact of progressive spacing of TNF-blocker injections in rheumatoid arthritis patients in DAS28 remission: Is there a difference between drugs-adalimumab and etanercept-or their mode of use-monotherapy or combination?
Arthritis Rheum 2013;65(10Suppl):S1150.
 23. Fautrel B, Pham T, Morel J, Alfaiate T, Dernis E, Gaudin P et al. Impact of progressive spacing of TNF-blocker injections on signs and symptoms of rheumatoid arthritis patients in DAS28 remission: The strass randomized controlled trial.
Ann Rheum Dis 2013 ;72(Suppl3):224.
 24. Fautrel B , Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study).
Ann Rheum Dis 2015; PMID: 26103979.
 25. Ferriols-Lisart R, Ferriols-Lisart F. Dose modifications of anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis patients under real-world settings: a systematic review.

- Rheumatol Int 2015;35(7):1193-1210.
26. Galloway JB, Kingsley G, Lorente-Canovas B, Coper A, Ibrahim F, Scott DL.
Optimising treatment with TNF inhibitors in rheumatoid arthritis with different dose tapering strategies: the OOTTIRA trial
Ann Rheum Dis 2015;74(Suppl2):706.
 27. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X et al.
Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis.
Joint Bone Spine 2014;81(4):287-297.
 28. Gomariz RP, Gonzalez-Alvaro I.
Optimizing treatment in rheumatoid arthritis.
Current Pharmaceutical Design 2015;21(2):129.
 29. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A et al
Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis.
Rheumatology (Oxford) 2015;54(7):1200-1209.
 30. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M et al.
Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study.
Ann Rheum Dis 2015; PMID: 25660991.
 31. Herwaarden N, Bouman C, van der Maas A, van Vollenhoven RF, Bijlsma JWJ, van den Hoogen FHJ et al.
Prediction of successful dose reduction or discontinuation of adalimumab or etanercept using serum drug levels and antidrug antibody measurement.
Arthritis Rheum 2014;66(10Suppl):S216.
 32. Hirata S, Tanaka Y
Combination therapy for early rheumatoid arthritis: a treatment holiday perspective.
Expert Rev Clin Pharmacol 2015;8(1):115-22.
 33. Hsu LF and Huang JD.
Evaluation of etanercept dose reduction in patients with rheumatoid arthritis using pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation.
Int J Clin Pharmacol Ther 2014;52(9):776-786.
 34. Kobelt G.
Treating to target with etanercept in rheumatoid arthritis: cost-effectiveness of dose reductions when remission is achieved.
Value Health 2014;17(5):537-44.
 35. Inciarte-Mundo J, Hernandez MV, Rosario V, Ruiz-Esquide V, Cabrera-Villalba S, Ramírez J et al.
Reduction of biological agent dose in rheumatic diseases: descriptive analysis of 153 patients in clinical practice conditions.
Reumatol Clin 2014;10(1):10-16.
 36. Maneiro JR, Perez-Pampin E, Salgado E, Carmona L, Gómez-Reino JJ.
Observational study of optimization of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a single-centre experience.
Rheumatol Int 2014;34(8):1059-1063.
 37. Marks JL, Holroyd CR, Dimitrov BD, Armstrong RD, Calogeras A, Cooper C et al.
Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-tumor necrosis factor therapy?
Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67(6):746-753.

38. Markusse IM, Akdemir G, van den Broek M, Dirven L, Goekoop RJ, Han KH et al.
10 years of treat-to-target therapy in rheumatoid arthritis patients (the best study):
Clinical and radiological outcomes.
Arthritis Rheum 2013;65(10Suppl):S620.
39. Martinez-Cutillas J, Alerany-Pardo C, Borrás-Blasco J, Broto-Sumalla A, Burgos-SanJosé A,
Climent-Bolta C et al.
The use of adalimumab, etanercept, golimumab and infliximab in rheumatic pathologies:
variation between label dosage and real-world use.
Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2015:1-8.
40. Murphy CL, Awan S, Sullivan MO, Chavrimootoo S, Banoon C, Martín L et al.
Major cost savings associated with biologic dose reduction in patients with inflammatory
arthritis.
Ir Med J 2015;108(1):19-21.
41. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, León-García M, Emery P et al.
Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing
the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.
Ann Rheum Dis 2014;73(3):516-528.
42. Navarro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR.
Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in
rheumatoid arthritis.
Clin Ther 2013;35(11):1850-1861.e1.
43. Ostergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, Brock F et al.
In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus
etanercept, continuation of etanercept is superior both clinically and radiographically to
discontinuation: Results from a randomized, 3-armed, double-blind clinical trial.
Arthritis Rheum 2013;65(10Suppl):S1017
44. Pavelka K, Szekanecz Z, Damjanov N, Majdan M, Nasonov E, Mazurov V et al.
Induction of response with etanercept-methotrexate therapy in patients with moderately
active rheumatoid arthritis in Central and Eastern Europe in the PRESERVE study.
Clin Rheumatol 2013;32(9):1275-81.
45. Pavelka, K, Burgos-Vargas R, Miranda P, Guzman R, Yen JH, Al Izzi M et al.
Etanercept in moderate rheumatoid arthritis: PRESERVE study results from
central/eastern Europe, Latin America and Asia.
International Journal of Clinical Rheumatology 2014;9(5):415-430.
46. Pham T, Morel J, Alfaiate T, Dernis E, Gaudin P, Brocq O.
Predictive factors of relapse or persistent stable remission for rheumatoid arthritis (RA)
patients in remission in a TNF blocker-spacing strategy trial (STRASS trial).
Arthritis Rheum 2013;65(10Suppl):S1021.
47. Raffeiner B, Botsios C, Todesco S, Bernardi L, Ometto F, Vezzari C et al.
Adopting low-dose etanercept strategy in the long-term management of rheumatoid
arthritis patients.
Clin Drug Invest 2013;33(Suppl2):S128-S130.
48. Raffeiner B, Botsios C, Ometto F, Bernardi L, Stramare R, Todesco S et al.
Effects of half dose etanercept (25 mg once a week) on clinical remission and radiographic
progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission achieved with
standard dose.
Clin Exp Rheumatol 2015;33(1):63-68.
49. Ramirez-Herraiz E., Escudero-Vilaplana E, Alañón-Plaza E, Trovato-López N, Herranz-
Alonso A, Morell-Balandrón A
Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients:
dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice.
Clin Exp Rheumatol 2013;31(4):559-565.

50. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381(9870):918-29.
51. Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Ther* 2013;35(12):2028-2035.
52. Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, Emeriy P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(Suppl78):S22-S27.
53. Tanaka Y, Hirata S. Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Drugs* 2014;74(18):2129-2139.
54. van Herwaarden N, Herfkens-Hol S, van der Maas A, van den Bent BJF, van Vollenhoven RF et al. Dose reduction of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(3):390-394.
55. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJM, van den Hoogen FHJ, Kievit W, van Vollenhoven RF et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ* 2015;350: h1389.
56. van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, van der Maas A, Bijlsma JWJ, van Vollenhoven RF et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:Cd010455.
57. van Vollenhoven RF, Ostergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; PMID:25873634.
58. Vollenhoven RV, Franck-Larsson K, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E et al. In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept at 50 mg or 25 mg weekly are both clinically superior to discontinuation: Results from a randomized, 3-arm, double-blind study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):434.
59. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(3):564-568.
60. Woodman I. Rheumatoid arthritis: Optimizing treatment strategies in early RA. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(12):695.
61. Yoshida K, Sung YK, Kavanaugh A, Bae SC, Weinblatt ME, Kishimoto M et al. Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3): 595-599.
62. Zhang J, Xie F, Delzell ES, Yun H, Lewis J, Haynes K et al. Persistent use of biologic therapies at lower than recommended dosing among rheumatoid arthritis patients enrolled in the US medicare program. *Arthritis Rheum* 2013;65(10Suppl):S999

63. Zhang J, Xie F, Delzell E, Yun H, Lewis JD Haynes K et al.
Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients.
Arthritis Care and Research 2015;67(5):624-632.