

artículo original

Persistencia a largo plazo de agentes biológicos en el tratamiento de pacientes con Artritis Reumatoidea: una revisión sistemática de la literatura

E. E. Schneeberger¹, M. A. Acosta Felquer², G. Citera¹, E. Soriano², E. Mysler³

¹Sección de Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, Buenos Aires, Argentina; ²Sección de Reumatología, Servicio Clínica Médica, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina; ³Organización Médica de Investigación

Palabras clave:
persistencia, agentes biológicos,
artritis reumatoidea

RESUMEN

La persistencia en el tratamiento es un marcador subrogante de éxito de tratamiento a largo plazo.

Objetivo: Evaluar la persistencia de los agentes biológicos utilizados para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea (AR) a un tiempo de 5 años y determinar las principales causas asociadas a persistencia o discontinuación.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura (RSL), según las recomendaciones PRISMA, en las bases de datos Pubmed, Cochrane y Lilacs, y estudios presentados en los congresos ACR, EULAR, PANLAR (2018/2019) hasta Enero 2020. Dos revisoras independientes, evaluaron todas las publicaciones identificadas, por título y abstract y por full text, de acuerdo a la metodología PICO. Los criterios de elegibilidad fueron estudios de pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de AR, en tratamiento con agentes biológicos, que midieran persistencia/discontinuidad en un período de tiempo igual o superior a 5 años y que estuvieran en idioma inglés o español. En el caso de falta de acuerdo entre las dos revisoras, un tercer revisor fue consultado. La información extraída fue analizada mediante estadística descriptiva, se calculó el porcentaje promedio de persistencia de cada agente biológico a los 5 años.

Resultados: Se seleccionaron 56 artículos luego de la remoción de los duplicados y de la exclusión por título/abstract, y por full text. De ellos 13, eran fase de extensión a largo plazo de estudios randomizados controlados, 15 cohortes retrospectivas, 18 cohortes prospectivas y 10 cohortes retro-prospectivas y correspondían a un total de 72177 (rango: 79-10396) pacientes con AR, con una edad media 53.8 años \pm 12.1, 78.2% de sexo femenino y un tiempo promedio de evolución de la AR de 9.7 años \pm 8.4. En 33.9% de los estudios, la terapia biológica estaba combinada con drogas modificadoras de la AR convencionales (DMARs-c), en 3.6% en monoterapia, 48.2% ambas modalidades y en 14.3% no informaba. Un estudio fue realizado en 1° línea (metotrexato naïve), 29 estudios en 2° línea (respuesta inadecuada a MTX y/o DMARs-c), 5 en 3° línea (respuesta inadecuada a DMARs biológicas-b-), 12 en ≥ 2 ° línea terapéutica y en 9 no especificaban. En 30 estudios que evaluaron 2° línea terapéutica, la mayor persistencia correspondió a tocilizumab (TCZ) 66.41% (IC95% 57.8-79.94), abatacept (ABA) 57.91% (IC95% 50.96-64.87) y golimumab (GOL) 54.38% (IC95% 48.58-60.19). Y 10 estudios, en los cuales el DMAR-b había sido analizado en 3° línea terapéutica, las mayores tasas de retención correspondieron a rituximab (RTX) 61.19% (IC95% 57.53-66.22) y TCZ 61.1% (IC95% 58.81-63.32). Entre los estudios que evaluaron predictores, los más frecuentemente asociados a mayor sobrevida fueron: tratamiento combinado con DMAR-c, etanercept versus infliximab y adalimumab y 2° línea de tratamiento vs 3° o 4° línea y los asociados a menor sobrevida fueron: mayor uso de esteroides, mayor actividad basal de la enfermedad y sexo femenino.

Conclusiones: En esta RSL, la persistencia de los DMAR-b a 5 años en pacientes con respuesta inadecuada a DMARs-c y DMARs-b fue numéricamente mayor para los agentes no TNFi. Y entre los TNFi, GOL presentó mayor retención en 2° línea terapéutica.

ABSTRACT

Key words:

persistence, biologic agents, rheumatoid arthritis

Treatment persistence is a surrogate marker for long-term treatment success.

Objective: To assess the persistence of the biological agents used for treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA) over 5 years period and to determine the main causes associated with persistence or discontinuation.

Material and methods: A systematic literature review (SLR) was carried out, according to PRISMA recommendations, including PubMed, Cochrane and Lilacs databases, and studies presented at the ACR, EULAR, PANLAR congresses (2018/2019) until January 2020. Two independent reviewers evaluated the identified publications, by title and abstract and full text, according to PICO methodology. Eligibility criteria were: studies including RA patients ≥ 18 years, treated with biological agents, which measured persistence/ discontinuation for a period of time equal to or greater than 5 years and who were in English or Spanish language. In the case of lack of agreement between the two reviewers, a third reviewer was consulted. The extracted information was analyzed using descriptive statistics, an average percentage of persistence for each biological agent at 5 years was calculated.

Results: 56 articles were selected after removal of duplicates and exclusion by title/abstract, and by full text. Long-term extension phase of randomized controlled studies were 13, another 15 retrospective cohorts, 18 prospective cohorts and 10 retro-prospective cohorts and corresponded to a total of 72177 (range: 79-10396) patients with RA, with a mean age of 53.8 years \pm 12.1, 78.2% female and an average RA disease duration of 9.7 years \pm 8.4. In 33.9% of the studies, biological therapy was combined with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs (c-DMARDs), in 3.6% monotherapy, 48.2% both modalities, and in 14.3% not reported. One study was in the 1st line (methotrexate naïve), 29 studies in 2nd line (inadequate response to MTX and/or c-DMARDs), 5 in 3rd line (inadequate response to biological b-DMARDs), 12 in ≥ 2 nd therapeutic line and in 9 studies did not specify this condition. In 30 studies which evaluated the 2nd therapeutic line, the highest persistence corresponded to tocilizumab (TCZ) 66.41% (95% CI 57.8-79.94), abatacept (ABA) 57.91% (95% CI 50.96-64.87) and golimumab (GOL) 54.38% (95% CI 48.58-60.19). In 10 studies, in which b-DMARD had been analyzed in 3rd therapeutic line, highest retention rates corresponded to rituximab (RTX) 61.19% (95% CI 57.53-66.22) and TCZ 61.1% (95% CI 58.81-63.32). Among studies that evaluated predictors, the most frequently associated with higher survival were: combined treatment with c-DMARD, etanercept versus infliximab and adalimumab and 2nd line of treatment vs. 3rd or 4th line whereas those associated with lower survival rates were: greater use of steroids, higher baseline disease activity, and female gender.

Conclusions: In this SLR, the 5-year persistence of b-DMARD in patients with inadequate response to DMARDs-c and DMARDs-b was numerically greater for non-TNFi agents. And among TNFi, GOL presented a higher retention in 2nd therapeutic line.

Mail de contacto:

eschneeb@gmail.com

Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por compromiso poliarticular y sistémico¹. La actividad inflamatoria de esta enfermedad, sin un adecuado tratamiento, resulta en daño estructural, disminución de la capacidad funcional y deterioro en la calidad de vida con consecuente impacto económico en el paciente y la sociedad.²⁻⁷

En los últimos veinte años, la terapia biológica ha revolucionado el tratamiento de la AR, con una sustancial mejoría en el pronóstico de la misma.^{8,9} En la actualidad, existe una amplia variedad de drogas modificadoras de la AR biológicas (DMARD-b), las cuales, según su mecanismo de acción se clasifican en: inhibidores del Tumor Necrosis Factor (TNFi) como etanercept (ETN), adalimumab (ADA), infliximab (IFX), certolizumab pegol (CZP) y golimumab (GOL); inhibidores de la señal co-estimuladora del linfocito

T (abatacept), inhibidores del CD20 del linfocito B (rituximab) e inhibidores de la interleuquina IL-6 (tocilizumab y sarilumab)⁹. A pesar de los potenciales beneficios de estos agentes biológicos, entre 30 a 50% de los pacientes fallan a los DMARDs-b dentro de los primeros años y deben discontinuar el tratamiento.¹⁰ Los motivos principales de discontinuación de la terapia incluyen: eventos adversos (EA), ineficacia, pobre adherencia y falta de acceso.^{11,12}

La persistencia (retención/continuación) en el tratamiento es definida como la duración de tiempo desde la iniciación hasta la discontinuación de la terapia y puede ser utilizado como un marcador subrogante de éxito de tratamiento a largo plazo.¹³ Este término no debe ser confundido con adherencia al tratamiento, que consiste en el grado de conformidad de las recomendaciones del tratamiento indicado con respecto al tiempo, dosis y frecuencia.¹³ La evaluación de la persistencia de los DMARDs-b es necesaria ya que la misma representa una medida indirecta de la efectividad clínica, la ausencia de EA significativos y la

satisfacción al tratamiento.¹⁴ Por este motivo, decidimos evaluar la persistencia de los agentes biológicos utilizados para el tratamiento de pacientes con AR a un tiempo de 5 años y determinar las principales causas asociadas a persistencia o discontinuación.

Material y métodos

Una revisión sistemática de la literatura (RSL) fue llevada a cabo, siguiendo las recomendaciones PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).¹⁵ El proceso de la RSL constó en tres pasos. Primero, se realizó una búsqueda bibliográfica hasta Enero 2020, a través de las bases de datos Pubmed, Cochrane y Lilacs, así como también se buscó literatura gris en los estudios presentados en los congresos ACR, EULAR, PANLAR de los años 2018 y 2019. Los términos MeSH (Medical Subject Headings) utilizados fueron pre-definidos como: *Rheumatoid Arthritis adults*, *Survival ≥ 5 años*, *Retention ≥ 5 años*, *Persistence ≥ 5 años*, *Continuation/Discontinuation ≥ 5 años*, *Adherence ≥ 5 años*, *Causes of discontinuation*, *Predictors*, *Biological agents*, *TNF inhibitors*, *ETN*, *ADA*, *IFX*, *GOL*, *CZP*, *ABA*, *TCZ*, *RTX*, *SARI*, *Biosimilars*, *Registries*, *Real World Data*, *Observational studies*, *Randomized Controlled Trial*. Dos revisoras (MLAF y EES) independientes, evaluaron todas las publicaciones identificadas, por título y abstract en un segundo paso y por full text en un tercer paso, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión pre-especificados, utilizando la metodología PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome).¹⁶ Los artículos eran seleccionados si cumplían con los criterios de elegibilidad: pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de AR, en tratamiento con agentes biológicos, utilizando como comparadores placebo u otros tratamientos activos y como medida de desenlace: persistencia/discontinuación en un período de tiempo igual o superior a 5 años. Los tipos de estudios incluidos podían ser randomizados controlados, de extensión a largo plazo u observacionales (cohortes retro o prospectivas). Fueron excluidos, aquellos estudios que: no estaban en idioma inglés o español, y que evaluaban otras moléculas como DMARs-convencionales (c) o sintéticos dirigidos (sd). En el caso de falta de acuerdo entre las dos revisoras ya sea en la selección por título/abstract o por full text, se consultó la opinión de un tercer revisor (GC) para resolver la discrepancia. Una vez que los full text fueron seleccionados, la información fue extraída por una de las dos revisoras e incorporada a una planilla Excel. Toda la información obtenida fue posteriormente verificada por otra de las dos revisoras. La data extraída consistió en: detalles bibliográficos (autor, año, revista, volumen, páginas, país); características de la población (n muestral, edad, sexo, tiempo de evolución, exposición previa a DMARs-b, tratamiento concomitante con DMARs-c), datos de persistencia (retención y discontinuación de DMARs-b, causas de discontinuación, sobrevida de DMARs-b, causas asociadas y/o predictores de sobrevida y discontinuación). En cuanto a la evaluación de la calidad de los estudios, los ensa-

ys clínicos randomizados controlados con fase extensión a largo plazo, no pudieron ser evaluados debido a la falta de ciego en esa fase.¹⁷ Los estudios observacionales fueron evaluados, utilizando la escala de Newcastle Ottawa (NOS) que evalúa los potenciales riesgos de sesgos puntuando el proceso de selección de los grupos, la comparabilidad entre grupos, y evalúa la exposición y los resultados de los estudios incluidos. El máximo puntaje posible es de 9 puntos, considerándose un valor ≥7 como bajo riesgo de sesgo, otorgándose al dominio de selección un máximo de 4 puntos, al de comparabilidad un máximo de 2 puntos y al de resultados 3 puntos.¹⁸

Análisis estadístico: Estadística descriptiva, las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentaje y las variables continuas en media, desvío standard, rango e intervalo de confianza (IC) de 95%. La persistencia de cada agente biológico fue calculada mediante el promedio de los porcentajes de la persistencia de cada DMAR-b en cada estudio, es decir la suma de todos los porcentajes dividida por el número de estudios considerados, como ha sido previamente descrito en otros estudios.¹⁹ Y de la misma forma se procedió para los intervalos de confianza de 95% (IC95%). Cabe destacar, que en aquellas publicaciones que informaban porcentaje de discontinuación y no de persistencia, la misma se calculó como el porcentaje inverso a la discontinuación. El grado de concordancia entre las dos revisoras se evaluó mediante índice Kappa. Se utilizó el paquete estadístico R.

Resultados

Un total de 809 estudios fueron seleccionados luego de remover los duplicados, 711 publicaciones provenientes de la búsqueda a través de Pubmed, Cochrane y Lilacs, 122 abstract de los congresos ACR, EULAR y PANLAR y 17 estudios identificados por otras fuentes. De estos, 696 fueron excluidos por título/abstract, y 113 fueron evaluados por full text, quedando 56 estudios finales para la evaluación cualitativa. (Figura 1). La concordancia entre las revisoras por título/abstract fue $\kappa = 0.75$ y para full text $\kappa = 0.91$, en dos estudios no se llegó a un consenso y la opinión del tercer revisor tuvo que ser solicitada. Entre los 56 artículos seleccionados: 13 correspondían a fase de extensión a largo plazo de estudios randomizados controlados, 15 cohortes retrospectivas, 18 cohortes prospectivas y 10 cohortes retro-prospectivas. Entre las cohortes 20 correspondían a registros.

El número total de pacientes con AR incluidos fue 72677 pacientes (rango: 79-10396), con una edad media 53.8 años \pm 12.1, 78.2% de sexo femenino y un tiempo promedio de evolución de la AR de 9.7 años \pm 8.4. En cuanto a la procedencia geográfica de los estudios: 11 (9.9%) eran multicéntricos, 27 (24.3%) de Europa, 9 (8.1%) de Asia, 8 (7.2%) de USA y 1 (0.9%) de Oceanía. Exceptuando los estudios multicéntricos de más de un país participante, los países con más publicaciones fueron España y Japón (n= 5 estudios cada uno) e Italia, Francia, USA y Canadá con 4 estudios cada uno. (Gráfico 1).

Gráfico 1. Procedencia según país de 56 publicaciones en la revisión sistemática de la literatura sobre persistencia de DMARs-b en pacientes con Artritis Reumatoidea a un tiempo ≥5 años

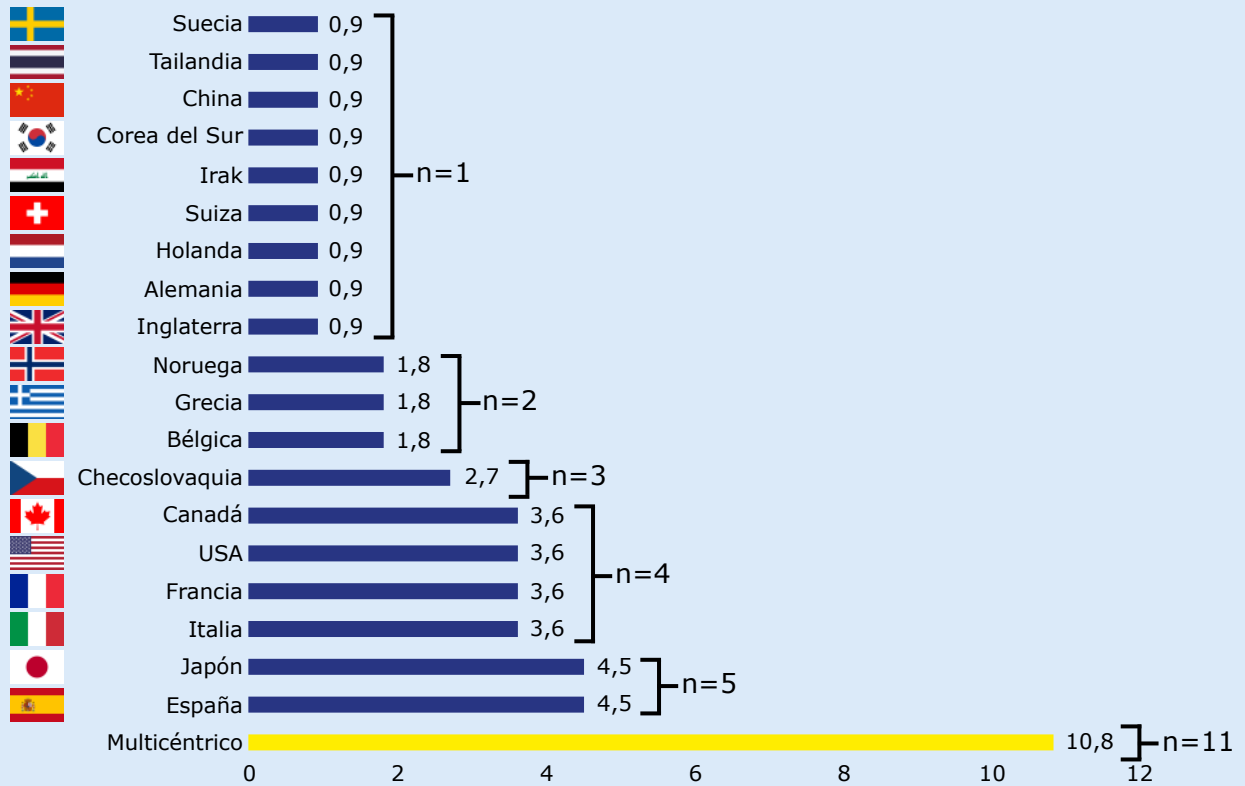
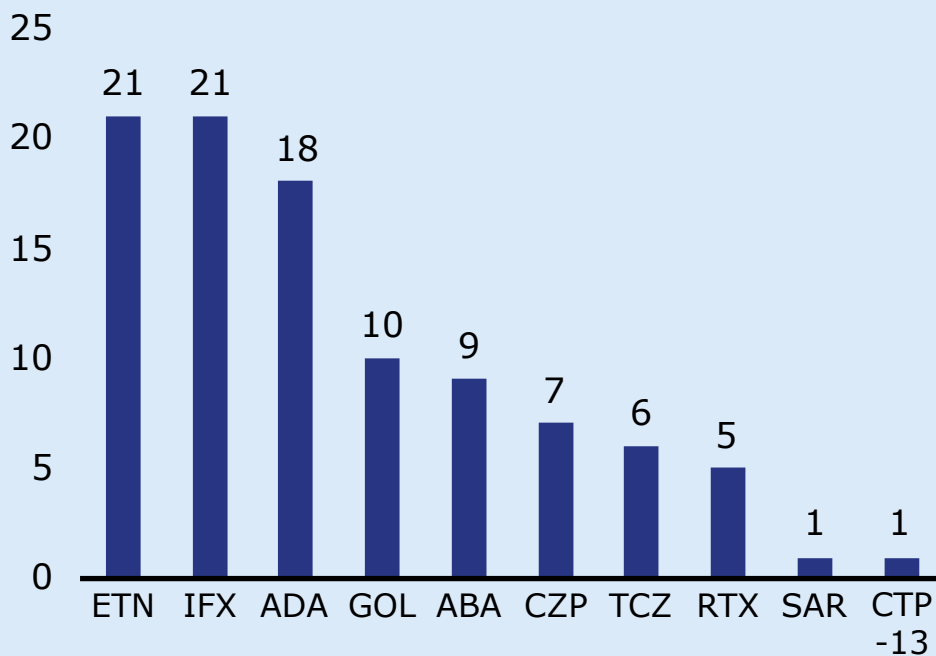


Gráfico 2. Proporción de agentes biológicos analizados en 50 artículos seleccionados sobre persistencia por cada DMARs-b en pacientes con Artritis Reumatoidea a un tiempo ≥5 años



Referencias: ETN: etanercept; ADA: adalimumab; IFX: infliximab; GOL: golimumab; ABA: abatacept; CZP: certolizumab pegol; TCZ: tocilizumab; RTX: rituximab; SARI: Sarilumab; CTP-13: biosimilar de Infliximab

De las 56 publicaciones seleccionadas, 39 investigaban TNFi, 11 DMARs-b con otro mecanismo de acción (OMA) y 6 ambos grupos de medicaciones. En 6/56 artículos el desenlace de interés se analizaba sólo por grupo de DMAR-b (TNFi u OMA), 43 sólo por DMAR-b en particular, en 7 ambas. En cuanto al modo de tratamiento, en 33.9% de los casos la terapia biológica fue evaluada en combinación con DMARs-c, en 3.6% como monoterapia, en 48.2% en ambas modalidades y en 14.3% no informaba.

Con respecto, a la línea de tratamiento en la indicación del agente biológico, en 1° línea (metotrexato naïve) en 1 solo estudio, en 2° línea (respuesta inadecuada a MTX y/o DMARs-c) en 29 estudios, en 3° línea (respuesta inadecuada a DMARs-b) en 5, en 12 estudios incluyeron pacientes en 2

línea terapéutica o más y en 9 estudios no especifican la misma. En relación al desenlace de interés de los artícu- los, persistencia/ discontinuación fueron consideradas en 49 estudios (87.5%), sobrevida en 19 (33.9%) y evaluación de predictores en 24 (42.9%). Por último, el tiempo de medición del desenlace a 5 años se observó en 40 estudios, los 16 estudios restantes, tuvieron medición del desenlace a 6 (n=2), 7 (n=4), 9 (n=1), 10 (n=6) y 12 años (n=3). En 10 de estos 16 artículos, pudimos extraer data del desenlace a 5 años, quedando un total de 50 estudios para analizar. La propor- ción de agentes biológicos analizados en los 50 artículos seleccionados que analizaban la persistencia de DMARs-b en particular en pacientes con Artritis Reumatoidea a un tiempo de 5 años es informada en el **Gráfico 2**.

Tabla 4. Descripción de proporción de persistencia a 5 años de agentes biológicos en pacientes con respuesta inadecuada a DMARs-b (n= 10 estudios)

Agente biológico	n estudios evaluados	n eventos	n total	Porcentaje (IC95%)
TNFi	2	569	1509	33.56 (29.23-37.92)
ETN	2	182	408	40.54 (33.28-47.8)
IFX	2	182	580	33 (20.67-45.4)
ADA	2	213	540	33.88 (27.42-40.33)
CZP	2	35	87	40.23 (29.93-50.54)
GOL	2	183	459	34.1 (28.35-39.74)
CTP-13	1	10	19	52.63 (30.18-75.08)
No-TNFi	-	-	-	-
ABA	2	192	422	43.65 (36.22-51.09)
RTX	1	297	480	61.19 (57.53-66.22)
TCZ	1	1098	1798	61.1 (58.81-63.32)

Referencias: TNFi: inhibidores del factor de necrosis tumoral; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab; GOL: golimumab; CZP: certolizumab pegol; TCZ: tocilizumab; ABA: abatacept; RTX: rituximab; CTP-13: biosimilar de infliximab; IC: intervalo de confianza

Tabla 2. Descripción de proporción de persistencia a 5 años de agentes biológicos en pacientes con respuesta inadecuada a DMARs-c/ MTX (n= 30 estudios)

Agente biológico	n estudios evaluados	n eventos	n total	Porcentaje (IC95%)
TNFi	11	13179	27286	42.63 (39.27-46.12)
ETN	11	3154	10234	44.48 (41.71-52.11)
IFX	13	2375	7697	37.62 (28.52-43.78)
ADA	9	1725	4746	36.82 (33.47-46.63)
CZP	3	610	1137	52.25 (46.33-58.16)
GOL	3	313	444	54.38 (48.58-60.19)
CTP-13	1	57	135	42.22 (33.89-50.56)
No-TNFi	1	82	187	43.85 (36.73-50.96)
ABA	2	430	631	57.91 (50.96-64.87)
RTX	1	58	117	49.57 (40.5-58.63)
TCZ	2	159	240	66.41 (57.8-79.94)
SAR	1	610	1197	50.96 (48.13-53.79)

Referencias: TNFi: inhibidores del factor de necrosis tumoral; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab; GOL: golimumab; CZP: certolizumab pegol; TCZ: tocilizumab; ABA: abatacept; RTX: rituximab; SAR: Sarilumab; CTP-13: biosimilar de infliximab; IC: intervalo de confianza

Tabla 3. Estudios de persistencia a 5 años de agentes biológicos en pacientes con respuesta inadecuada a DMAR-b

Autor y año	País	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Droga/s evaluada/s	Muestra (n)	Persistencia (%) (IC95%)
Choquette D, 2019	Canadá	Cohorte prospectiva	Escala NOS 8	TNFi (ADA, ETN, IFX, GOL, CZP) OMA (ABA)	317 TNFi: 212 ABA: 105	TNFi: 27.83 (21.8-33.86) ABA 40 (30.63-49.37)
Favalli G, 2018	Italia	Cohorte retrospectiva	Escala NOS 8	CZP	87	CZP 40.23 (29.93-50.54)
Flouri I, 2013	Grecia	Cohorte prospectiva	Escala NOS 8	TNFi (ADA,ETN,IFX)	1297 ADA: 435 ETN: 302 IFX: 560	TNFi: 39.30 (36.66-41.98) ADA 43 (38.34-47.64) ETN 49 (43.37-54.64) IFX 31 (27.24-34.90)
Frazier-Mironer A 2014	Francia	Cohorte retrospectiva	Escala NOS 8	TNFi (ADA,ETN, IFX)	231 ADA: 105 ETN: 106 IFX: 20	ADA 24.76 (16.51-33.02) ETN 32.08 (23.19-40.96) IFX 35 (14.1-55.9)
Gabay C, 2016	Multicéntrico	Cohorte prospectiva	Escala NOS 8	TCZ	1798	61.1 (58.81-63.32)
Genovese M, 2012	Multicéntrico	RCT (LTE)	N/A	ABA	317	ABA 47.31 (41.82-52.81)
Keystone EC, 2012	Multicéntrico	RCT (LTE)	N/A	RTX	480	RTX 61.19 (57.53-66.22)
Kim T, 2019	Corea	Cohorte retrospectiva	Escala NOS 6	Biosimilar (IFX) CTP-13	19	CTP-13 52.63 (30.18-75.08)
Michelsen B, 2018	Noruega	Cohorte prospectiva	Escala NOS 6	GOL	163	GOL 28.29 (21.32-35.13)
Smolen J, 2015	Multicéntrico	RCT (LTE)	N/A	GOL	459	GOL 39.87 (35.39-44.35)

Referencias: IC: intervalo de confianza; RCT: Ensayo clínico controlado y randomizado; LTE: Long term extensión; NOS: Escala de Newcastle Ottawa; N/A: no aplica. TNFi: Inhibidores del Factor de necrosis tumoral; OMA: Otro mecanismo de acción; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab; GOL: golimumab; CZP: certolizumab pegol; TCZ: tocilizumab; ABA: abatacept; RTX: rituximab; CTP-13: biosimilar de infliximab.

Tabla 1. Estudios de persistencia a 5 años de agentes biológicos en pacientes con respuesta inadecuada a DMARs-c/MTX

Autor y año	País	Tipo de estudio	Riesgo de sesgo	Droga/s evaluada/s	Muestra (n)	Persistencia (%) (IC95%)
Batteaux B, 2016	Francia	Cohorte retrospectiva	Escala NOS 4	TNFi (ADA, ETN, IFX)	169	TNFi: 28 (21.6-35.2) ADA 11, ETN 20, IFX 55
Biggoggero M, 2014	Italia	Cohorte retrospectiva	Escala NOS 6	TNFi (ADA, ETN, IFX)	660	TNFi: 20.3 (17.24-23.38)
Choquette D 2017	Canadá	Cohorte prospectiva	Escala NOS 5	TNFi (ADA, ETN, IFX, GOL y CZP)	-	ADA 45.35 (42-48.7) ETN 50.22 (47.69-52.75) IFX 41.54 (37.98-45.19) GOL 50.33 (44.73-55.93) CZP 58.22 (51.37-65.07)
Choquette D, 2019	Canadá	Cohorte prospectiva	Escala NOS 8	TNFi (ADA, ETN, IFX, GOL, CZP) OMA (ABA)	705	TNFi: 45.02 (41.09-48.96) ABA 43.48 (33.35-53.61)
Favalli E 2016	Italia	Cohorte retro y prospectiva	Escala NOS 8	TNFi (ADA, ETN, IFX)	583 ADA:182 ETN:179 IFX:222	TNFi: 48.54 (44.48-52.59) ADA 34.61 (27.71-41.53) ETN 69.83 (63.11-76.55) IFX 41.11 (34.96-47.92)
Favalli E, 2018	Italia	Cohorte retrospectiva	Escala NOS 8	CZP	155	CZP 43.22 (35.43-51.02)
Frazier-Mironer A 2014	Francia	Cohorte retrospectiva	Escala NOS 8	TNFi (ADA, ETN, IFX)	706 ADA:203 ETN:404 IFX:99	ADA 34.49 (27.94-41.02) ETN 43.07 (38.25-47.9) IFX 27.27 (18.5-36.05)
Genovese M, 2019	Multicéntrico	RCT (LTE)	N/A	SAR	1197	SAR 50.96 (48.13-53.79)
Hishitani Y 2013	Japón	Cohorte retro y prospectiva	Escala NOS 8	TNFi (ETN e IFX) OMA (TCZ)	401 ETN:143 IFX:103 TCZ:97	ETN 61.54 (53.56-69.51) IFX 29.13 (20.35-37.91) TCZ 67.10 (57.65-76.37)
Iannone F, 2015	Italia	Cohorte prospectiva	Escala NOS 8	IFX	565	IFX 41.10 (37-45.12)
Keystone E, 2011	USA	RCT (LTE)	N/A	ADA	553	54.97 (50.82-59.12)
Keystone E, 2014	Multicéntrico	RCT (LTE)	N/A	CZP	982	CZP 55.30 (52.18-58.4)
Keystone E, 2016	Multicéntrico	RCT (LTE)	N/A	GOL	444	GOL 70.49 (66.25-74.73)
Kievit W, 2011	Holanda	Cohorte prospectiva	Escala NOS 8	TNFi (ADA, ETN, IFX)	1217	TNFi: 43 (40.19-45.75)
Kim T, 2019	Corea	Cohorte retrospectiva	Escala NOS 6	Biosimilar (IFX) CTP-13	135	CTP-13 42.22 (33.89-50.56)
Klareskog L, 2011	Multicéntrico	RCT (LTE)	N/A	ETN	549	ETN 56.1 (51.95-60.25)
Kremer J, 2014	Multicéntrico	RCT (LTE)	N/A	ABA	547	ABA 72.34 (68.58-76.13)
Kristensen L 2006	Suiza	Cohorte prospectiva	Escala NOS 8	TNFi (ETN e IFX)	1161 ETN+MTX:179 IFX+MTX:501	ETN 65 (57.80-71.80) IFX 36 (31.72-40.13)
Mann H 2019	Chequia	Cohorte retro y prospectiva	Escala NOS 6	TNFi (ADA, ETN, IFX, GOL, CZP)	1724	TNFi: 41.65 (39.32-43.97)
Markatseli T 2012	Grecia	Cohorte retrospectiva	Escala NOS 6	TNFi (ADA e IFX)	131 ADA:49 IFX:82	ADA 44.9 (30.97-58.82) IFX 37.8 (27.31-48.3)
Michelsen B, 2018	Noruega	Cohorte prospectiva	Escala NOS 6	GOL	163 total	GOL 42.33 (34.75-49.92)
Movahedi M 2018	Canadá	Cohorte retro y prospectiva	Escala NOS 6	TNFi OMA (TCZ, ABA, RTX)	943 TNFi:756 OMA:187	TNFi: 50.92 (47.36-54.48) OMA: 43.85 (36.73-50.96)
Narongroeknawin O 2018	Tailandia	Cohorte prospectiva	Escala NOS 8	TNFi (ETN e IFX) OMA (RTX)	256 ETN:85 IFX:54 RTX:117	ETN 24.70 (15.50-33.87) IFX 22.22 (11.13-33.31) RTX 49.57 (40.50-58.63)
Neovius M 2015	Suecia	Cohorte prospectiva	Escala NOS 8	TNFi (ADA, ETN, IFX)	9139 ADA:2349 ETN:3892 IFX:2898	TNFi: 58.62 (57.61-59.63) ADA 50 (47.99-52.04) ETN 55.57 (54-57.14) IFX 38 (36.22-39.76)
Nishimoto N, 2009	Japón	RCT(LTE)	N/A	TCZ	143	TCZ 65.73 (57.95-73.51)
Pascual-Salcedo D, 2011	España	Cohorte retrospectiva	Escala NOS 5	IFX	84	IFX 56 (45.33-66.57)
Soliman M, 2011	Inglaterra	Cohorte prospectiva	Escala NOS 8	TNFi (ADA, ETN, IFX)	10396	TNFi: 42 (41-43)
Soubrier M 2018	Francia	Cohorte retrospectiva	Escala NOS 7	TNFi (ADA, ETN, IFX)	228 ADA:45 ETN:160 IFX:23	TNFi: 43.85 (37.41-50.31) ADA 51.11 (36.51-65.71) ETN 41.25 (33.62-48.87) IFX 43.78 (23.21-63.76)
Staples M 2011	Noruega	Cohorte retro y prospectiva	Escala NOS 8	TNFi (ADA, ETN, IFX)	1801	TNFi: 47 (44.66-50)
Yazici Y 2009	USA	Cohorte retrospectiva	Escala NOS 6	TNFi (ADA, ETN, IFX)	9074 ADA:1365 ETN:4643 IFX:3066	ADA 4.98 (3.83-6.14) ETN 2 (2.60-2.5) IFX 19.99 (18.57-21.41)

Referencias: IC: intervalo de confianza; RCT: Ensayo clínico controlado y randomizado; LTE: Long term extensión; NOS: Escala de Newcastle Ottawa; N/A: no aplica. TNFi: Inhibidores del Factor de necrosis tumoral; OMA: Otro mecanismo de acción; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab; GOL: golimumab; CZP: certolizumab pegol; TCZ: tocilizumab; ABA: abatacept; RTX: rituximab; SAR: sarilumab; CTP-13: biosimilar de infliximab.

Tabla 5. Predictores de mayor y menor sobrevida al tratamiento biológico en pacientes con AR

Mayor sobrevida	Menor sobrevida
1. Tratamiento combinado con DMAR-c (MTX) n= 11	1. Mayor uso de esteroides n= 4
2. ETN vs IFX y ADA n= 7	2. Mayor actividad basal de la enfermedad n= 4
3. 2° línea de tratamiento vs 3° o 4° línea n= 4	3. Mujeres vs varones n= 3
4. Falla \leq 1 DMAR-c n= 2	4. Mayor número de DMAR-c previas n= 2
5. Mayor nivel de ERS/PCR basal n= 2	5. Seronegatividad FR/ACPA n= 2
6. Mayor número de DMAR-c previas n= 1	6. Mayor nivel de PCR n= 2
7. Edad < 50 años n= 1	7. Mayor HAQ basal n= 2
8. ABA vs TNFi en 2° línea de tratamiento n= 1	8. Menor escolaridad n= 1
9. TCZ vs IFX n= 1	9. Mayor edad n= 1
10. RTX vs ETN e IFX n= 1	10. Uso de DMAR-c diferentes a MTX n= 1
11. IFX vs ADA y ETN n= 1	11. Mayor número de DMAR-b previos n= 1
12. Tratamiento concomitante con inhibidores Cox-2 n= 1	12. IFX vs ADA y ETN n= 1

Referencias: DMAR-c: droga modificadora de la AR- convencional; MTX: metotrexato; ETN: etanercept; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; ERS: eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva; ABA: abatacept; TNFi: inhibidor del TNF; TCZ: tocilizumab; RTX: rituximab; Cox-2: ciclooxigenasa 2; FR: factor reumatoideo; ACPA: anticuerpos a las proteínas citrulinadas; HAQ: health assessment questionnaire

Para el análisis de la persistencia, en primera instancia se consideraron los 29 estudios en los cuales el DMAR-b había sido indicado como 2° línea terapéutica, es decir por respuesta inadecuada a MTX y/o DMARs-c. De ellos 4 estudios fueron excluidos por medir el desenlace a un tiempo >5 años. A los 25 estudios restantes, se adicionaron 5/12 en \geq 2° línea terapéutica que permitía discriminar la data entre 2° y 3° línea, quedando un total de 30 estudios, que son descriptos en la Tabla 1. Un total de 44648 pacientes, con un rango de 84-10396, fueron incluidos en estos 28/30 estudios y la persistencia fue numéricamente mayor para TCZ 66.41% (IC95% 57.8-79.94), ABA 57.91% (IC95% 50.96-64.87) y GOL 54.38% (IC95% 48.58-60.19). (Tabla 2)

En segunda instancia se analizaron 10 estudios, en los cuales el DMAR-b había sido indicado como 3° línea terapéutica, con respuesta inadecuada a DMARs-b. De estos 10 estudios, 5 incluían pacientes tratados con agentes biológicos en 3° línea y 5 estudios medían \geq 2° línea terapéutica, pero la 3° línea se informaba en forma independiente. Los datos descriptivos de estas 10 publicaciones se presentan en la Tabla 3, correspondían a un total de 5005 pacientes, rango 19-1798, y en este caso las tasas de retención numéricamente mayores correspondieron a RTX 61.19% (IC95% 57.53-66.22) y a TCZ 61.1% (IC95% 58.81-63.32). (Tabla 4)

Con respecto, a la evaluación de calidad los 25 estudios observacionales (retrospectivos, retro-prospectivos y prospectivos) incluidos en las Tablas 1 y 3, promedian un puntaje por la escala NOS de 7, esto demuestra una buena calidad metodológica y un bajo riesgo de sesgo. Si consideramos los 43 estudios observacionales incluidos en esta revisión sistemática, la suma total y promedio, da un puntaje de 6.8, es decir una calidad metodológica justa. Para una eventual evaluación cuantitativa (metaanálisis), dos estudios deberían ser excluidos, ya que no informan el n de pacientes.

Algunos de los estudios identificaron predictores de sobrevida al tratamiento, los de mayor sobrevida fueron principalmente: Tratamiento combinado con DMAR-c (sobre todo MTX) en 11 estudios, ETN versus IFX y ADA en 7

estudios y 2° línea de tratamiento (falla a DMAR-c) vs 3° o 4° línea (falla \geq 1 DMAR-b) en 4 estudios. Y los de menor sobrevida fueron: Mayor uso de esteroides en 4 estudios, mayor actividad basal de la enfermedad en 4 estudios y sexo femenino en 3 estudios. (Tabla 5)

De aquellas publicaciones en las cuales los predictores tanto de persistencia como de discontinuación al tratamiento con DMARs-b, eran informados mediante hazard ratio, los agrupamos y graficamos mediante diagramas de bosque. (Gráficos 3 y 4).

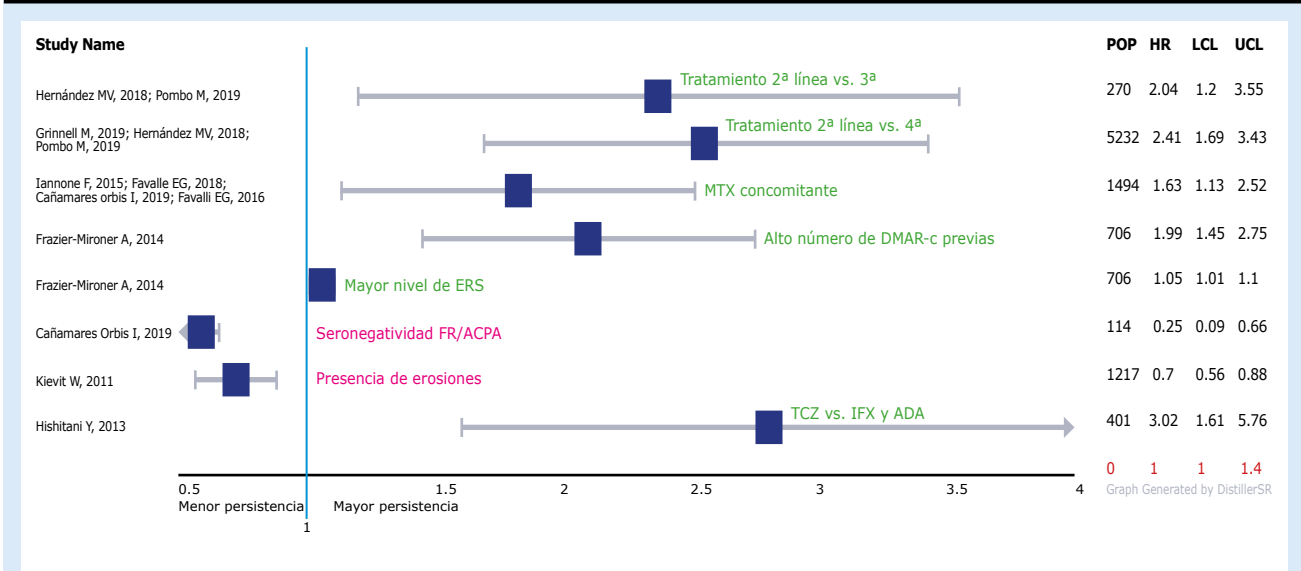
Si bien consignamos, las causas de discontinuación, las mismas no están presentes en todos los estudios y sus resultados son heterogéneos. Igualmente, observamos que tanto en 2° como en 3° líneas terapéutica, la causa más frecuente fue la ineficacia (rango entre 2.92% a 59.57%) seguida por los eventos adversos (rango 8.7 a 32.1%).

Discusión

En esta RSL, identificamos 56 estudios que evaluaban la persistencia de los agentes biológicos a largo plazo, considerando un período de tiempo igual o mayor a 5 años. En los 30 artículos que evaluaron la retención de los DMAR-b en pacientes con respuesta inadecuada a DMAR-c a 5 años, TCZ, ABA y GOL fueron los que mostraron numéricamente mayor persistencia. Mientras que en las 10 publicaciones en pacientes con respuesta inadecuada a DMAR-b, la retención de la terapia a 5 años fue numéricamente mayor en agentes biológicos con otro mecanismo de acción.

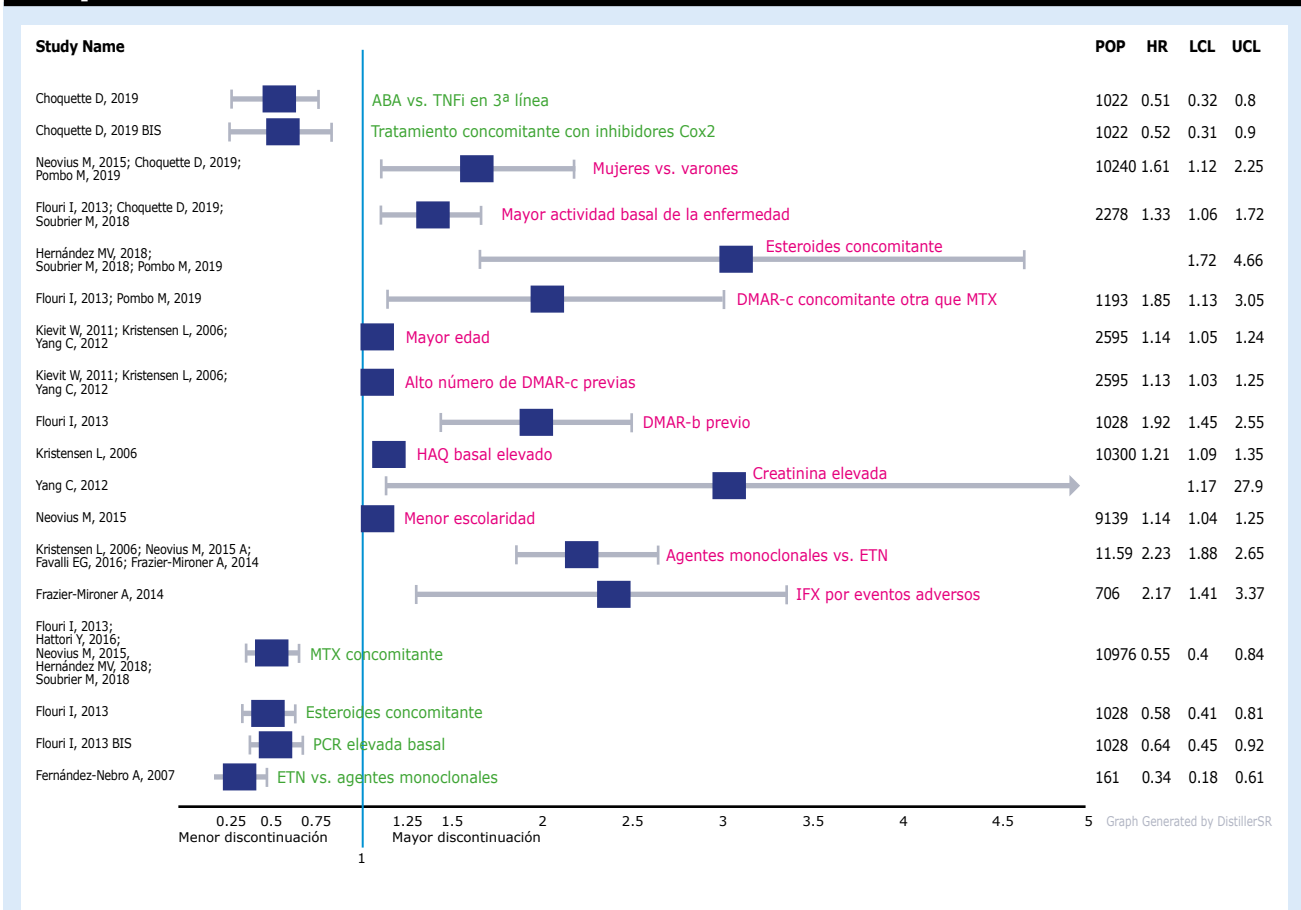
Estudios previos tanto en agentes TNFi como agentes no TNFi muestran resultados variables en cuanto a la persistencia al tratamiento entre los diferentes agentes biológicos. Esta situación podría deberse a diferentes factores como el diseño de los estudios evaluados, las características socioeconómicas y demográficas de la población de pacientes incluidos, el período de tiempo de seguimiento estimado, y otras relacionadas a la medicación como la vía de administración, el intervalo de tiempo entre las dosis,

Gráfico 3. Predictores de persistencia al tratamiento con agentes biológicos en pacientes con Artritis Reumatoidea



Referencias: MTX: metotrexato; DMAR-c: droga modificadora de la AR- convencional; ERS: eritrosedimentación; FR: factor reumatoideo; ACPA: anticuerpos a las proteínas citrulinadas; TCZ: tocilizumab; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; POP: población; HR: hazard ratio; LCL: límite inferior del intervalo de confianza; UCL: límite superior del intervalo de confianza

Gráfico 4. Predictores de discontinuación al tratamiento con agentes biológicos en pacientes con Artritis Reumatoidea



Referencias: ABA: abatacept; TNFi: inhibidor del TNF; Cox-2: ciclooxigenasa 2; DMAR-c: droga modificadora de la AR- convencional; MTX: metotrexato; DMAR-b: biológica; HAQ: health assessment questionnaire; ETN: etanercept; IFX: infliximab; PCR: proteína C reactiva; POP: población; HR: hazard ratio; LCL: límite inferior del intervalo de confianza; UCL: límite superior del intervalo de confianza

el tratamiento concomitante con DMARs-c y la línea terapéutica.

En general, los agentes no-anti-TNF mostraron numéricamente mayor persistencia tanto en 2° como en 3° línea terapéutica. Cabe destacar, que en el análisis de los 30 estudios en 2° línea terapéutica, TCZ mostró mayor persistencia al tratamiento, secundado por ABA. Sin embargo, una cohorte retro-prospectiva canadiense mostró una retención al tratamiento superior para los TNFi en comparación a TCZ20; así también, como en el registro Canadiense Rhumadate, la persistencia a 5 años fue discretamente mayor para los TNFi con respecto a ABA.²¹ Es importante considerar que en 2° línea terapéutica contamos con un número de estudios considerablemente menor de agentes OMA (TCZ= 2, ABA= 2, RTX= 1) con respecto a los estudios con agentes anti-TNF (ADA= 9, ETN= 11, IFX=13, GOL= 3, CZP= 3). Por otro lado, en el registro japonés Osaka BiRD, la persistencia a TCZ fue superior a ETN e IFX y en una cohorte prospectiva Tailandesa el RTX presentó el doble de retención con respecto a ETN e IFX.^{22,23}

Con respecto a los TNFi, los más frecuentemente estudiados son ETN, IFX y ADA. De hecho, en esta RSL, más del doble de los trabajos correspondían a estos tres agentes biológicos (ETN n=21, IFX= 21 y ADA= 18) versus GOL= 10 y CZP= 7. Si bien la mayoría de los estudios observan una menor sobrevida con IFX,^{24,25} algunos otros detectan mayor sobrevida para el mismo.^{26,27} Una RSL de registros europeos y un metaanálisis de estudios observacionales evaluaron la sobrevida de los 5 agentes anti-TNF a largo plazo, y la data con GOL y CZP fue escasa^{28,29} y en el caso del registro canadiense Rhumadate que evaluó los 5 agentes anti-TNF con un seguimiento a 10 años, el IFX presentó menor sobrevida.³⁰ Una posible explicación sobre los resultados contradictorios en la sobrevida de IFX, es que en ciertas regiones de Europa la dosis y frecuencia de administración de IFX permitida es de 3 mg/Kg/8 semanas, mientras que en USA se permite la dosis de 5 mg/Kg/4 semanas.³¹

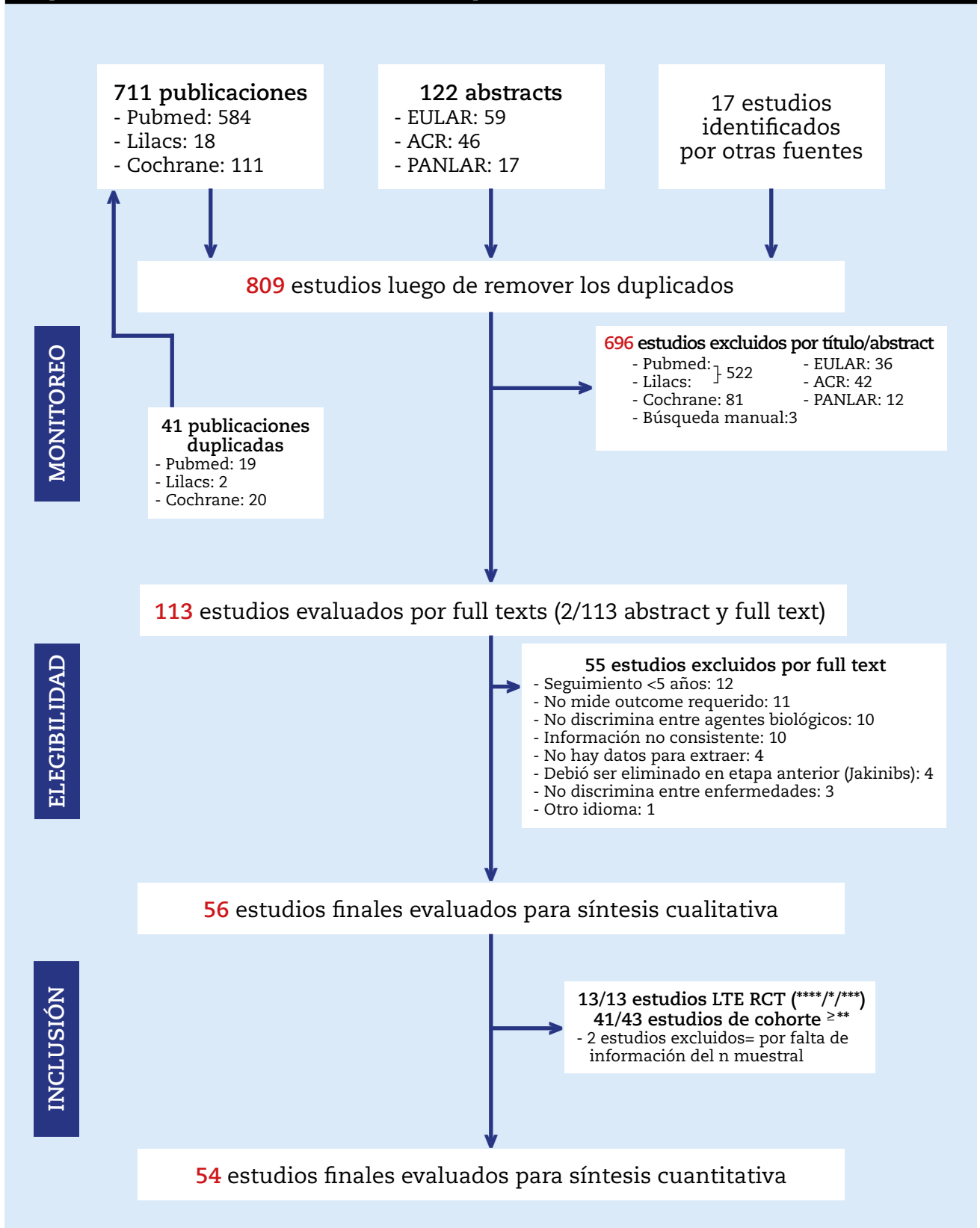
Los hallazgos de nuestra revisión, muestran que el GOL, es el agente anti-TNF que mostró numéricamente mayor persistencia en 2° línea terapéutica. La persistencia al GOL fue similar a los de otros TNFi tanto en el registro noruego NOR-DMARD como en un estudio observacional de USA.^{32,33} Mientras, que el registro español BIOBADASER muestra una alta retención de GOL a largo plazo.³⁴ Dos RSL, también, han observado que el GOL tendría mayor persistencia con respecto a otros TNFi.^{35,36} Una explicación posible para este hallazgo, podría deberse a la evidencia sobre eficacia clínica sostenida y seguridad en los estudios clínicos a largo plazo.³⁷⁻³⁹ Otra posibilidad, se relaciona a una mayor adherencia a la medicación por su frecuencia mensual de administración, como lo manifiestan un estudio multicéntrico retrospectivo español y una base de datos que combina el plan de drogas público y privado de Canadá.^{40,41}

En esta revisión, incluimos publicaciones en las cuales, los agentes biológicos eran indicados en todas las líneas terapéuticas. Sólo en un estudio fase 3 de extensión

a largo plazo (GO-BEFORE), el agente biológico fue indicado en pacientes naïve de DMAR-c con un seguimiento de 5 años.³⁹ El resto corresponde a 2°, ≥3° línea terapéutica o ambas y algunos no especifican. En concordancia con la literatura, en esta revisión encontramos que los agentes biológicos indicados en pacientes que recibieron previamente DMARs-b, presentaron en términos generales una menor persistencia.^{42,43} En los 10 estudios evaluados en pacientes con respuesta insuficiente a DMAR-b, los agentes con otro mecanismo de acción como ABA, TCZ y RTX fueron los que mostraron mayor porcentaje de continuación del tratamiento; y en esta oportunidad, todos los agentes biológicos presentan un número de estudios incluidos bajo, no superando 2 estudios para cada uno de ellos. Estos resultados podrían reflejar en forma indirecta una mayor eficacia de los agentes OMA en pacientes que previamente recibieron como primer agente biológico un TNFi, como lo demuestra el ensayo clínico francés ROC.⁴⁴ De hecho, tanto el registro suizo SCQM-RA como un estudio italiano, mostraron que en aquellos pacientes con una respuesta inadecuada a un TNFi, particularmente después de falla primaria, un agente no TNFi tuvo significativamente mayor retención de la droga con HR igual a 2 y 2.26, respectivamente.^{45,46} Contrariamente, a estos resultados Ramiro, et al., observaron que la tasa de discontinuación de los TNFi fue menor a la de los no-TNFi después del ajuste por score de propensión, tanto para el 1° biológico HR: 0.49 (0.34-0.71) como para el segundo, HR: 0.68 (0.51-0.90).⁴⁷ Otro aspecto a tener en cuenta es el diseño de los estudios, ya que un metaanálisis mostró que los estudios de cohorte presentaban mayores tasas de discontinuación para agentes no anti-TNF con respecto a los estudios randomizados controlados y de extensión a largo plazo.⁴⁸ Sin embargo, la mayoría de los estudios evaluados en 3° línea terapéutica corresponden a cohortes y en el caso de los OMA 2/4 eran RCT (ABA= 1/2, RTX= 1/1, TCZ= 0/1). El ABA y el TCZ se pueden administrar indistintamente por vía subcutánea (sc) o por vía endovenosa (ev) utilizando distintas dosis e intervalos de aplicación, mientras que la vía de administración del RTX es ev. Es importante destacar que en la mayoría de los estudios evaluados, ABA y TCZ fueron administrados en forma ev. Si bien, los ensayos ACQUIRE para ABA como SUMMACTA para TCZ, mostraron una eficacia y una retención similar en ambas vías de administración no hemos encontrado otros estudios que comparen la adherencia y persistencia entre estas dos vías de administración.^{49,50} Entre los TNFi, si bien el biosimilar de IFX CTP-13 mostró una persistencia superior al 50% en 3° línea terapéutica, estos datos deben ser tomados con cautela ya que se trata de un solo estudio y evaluando sólo 19 pacientes.

Desafortunadamente, en esta revisión, no contamos con datos provenientes de países emergentes, en los cuales la falta de acceso y la imposibilidad de continuidad con el tratamiento biológico afecta en forma considerable la persistencia al mismo.^{12,51} Algunos estudios de nuestra región, América Latina, no cumplieron los criterios de elegibilidad

Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática de la literatura sobre persistencia de DMARs-b en pacientes con Artritis Reumatoidea a un tiempo ≥ 5 años



Referencias: LTE: Long term extensión; RCT: Randomized controlled trial

necesarios para ser incluidos.

Los factores asociados a persistencia o discontinuación fueron numerosos y variados, reflejando las diferentes metodologías empleadas en los estudios. Los principales predictores de mayor persistencia al tratamiento con DMAR-b fueron: uso concomitante de MTX, ETN versus IFX y ADA y 2° línea de tratamiento vs 3° o 4° línea. Y los predictores de mayor discontinuación fueron: mujeres vs varones, mayor actividad basal de la enfermedad, mayor uso de DMAR-c previas y agentes monoclonales vs ETN. Cabe destacar, que si bien se realizó un análisis conjunto de todos los estudios de la revisión, la mayoría de estos predictores corresponden a los agentes anti-TNF.

Esta RSL presenta algunas fortalezas, una de ellas, es el gran número de publicaciones revisadas y la sistemática empleada, a través de las recomendaciones PRISMA, para obtener los datos. Además, la búsqueda fue efectuada en tres bases de datos. Otra de las fortalezas de este trabajo es que incluimos no solamente estudios observacionales sino de extensión a largo plazo de estudios randomizados controlados, situación que permite evaluar la retención a la medicación desde diferentes perspectivas y tener data sobre aquellos agentes que tienen menor tiempo en el mercado. Aunque, la inclusión de estos estudios puede limitar en cierta forma la evaluación de la efectividad, ya que los pacientes incluidos en los estudios clínicos no siempre representan a pacientes de la práctica diaria. Una particularidad de esta revisión es el período el tiempo de seguimiento a 5 años, ya que aporta información adicional a la mayoría de revisiones y/o metaanálisis que consideran la evaluación de la persistencia a un tiempo menor.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones, en primer lugar, los estudios son heterogéneos y algunos provienen de resúmenes de congresos; estas diferencias en los tipos de fuentes de información y las metodologías podrían afectar

la comparabilidad entre los mismos. Segundo, no pudimos diferenciar entre monoterapia y tratamiento combinado con DMARs-c, ya que la mayoría de estudios incluidos en esta revisión, no reporta los desenlaces en forma discriminada. Por último, idealmente los datos de persistencia conjunta para cada agente biológico deberían ser ponderados de acuerdo al tamaño relativo de la muestra, por este motivo, estamos planificando realizar un metaanálisis en un segundo paso.

Según nuestro conocimiento, este es la primera RSL que evalúa la persistencia de todos los agentes biológicos empleados en el tratamiento de la AR a 5 años o más; a excepción de anakinra, que no fue considerado, ya que su eficacia no es comparable a las otras drogas y no se encuentra disponible en varios países.⁵² Es importante destacar que nuestros datos requieren ser confirmados con otros estudios.

La identificación de los agentes biológicos con mayor persistencia al tratamiento permite evitar pobres desenlaces de la AR y altos costos asociados con la falla al tratamiento, además de desarrollar estrategias para aumentar la sobrevida de los tratamientos. Estos datos pueden contribuir, para que al momento de elegir un nuevo tratamiento en un paciente con AR, el reumatólogo considere la mayor persistencia en el tratamiento como un elemento más a tener en cuenta dentro de la estrategia de "Treat to Target" (T2T) y "Treat to Persist" (T2P).⁵³

Conclusión

En esta RSL, la persistencia de los DMAR-b a 5 años en pacientes con respuesta inadecuada a DMARs-c y DMARs-b fue en general mayor para los agentes no TNFi. Y entre los TNFi, GOL presentó mayor retención como 2° línea terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- Citera G, Maldonado Cocco JA. Evolución y Pronóstico de la Artritis Reumatoidea, Capítulo 19, pp 250-3. Reumatología. Buenos Aires. Ediciones Azzurras. 2010.
- Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am.* 1993;19(1):128-51.
- Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P, Pincus T, et al. Changes in Health Assessment Questionnaire disability scores over five years in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3113-8.
- Schneeberger EE, Citera G, Maldonado Cocco JA, Salcedo M, Chiardola F, Rosemffet MG, et al. Factors Associated With Disability in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2010;16(5):215-8.
- Citera G, Maldonado Ficco H, Pérez Alamino RS, Dal Pra F, Lencina V, Casalla L. Work disability is related to the presence of arthritis and not to a specific diagnosis. Results from a large early arthritis cohort in Argentina. *Clin Rheumatol.* 2015;34(5):929-33.
- Rosa JE, García MV, Luissi A, Pierini F, Sabelli M, Mollerach F, et al. Rheumatoid Arthritis Patient's Journey: Delay in Diagnosis and Treatment. *J Clin Rheumatol.* 2019 doi: 10.1097/RHU.0000000000001196. Online ahead of print.
- Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatol Int.* 2016;36(5):685-95.
- Taylor PC, Feldman. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(10):578-82.
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007848.
- Wells AF, Curtis JR, Betts KA, Douglas K, Xiaoyan Du E, Ganguli A. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Tumor Necrosis Factor-Alpha Experienced Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther.* 2017;39(8):1680-94.
- Li P, Blum MA, von Feldt J, Hennessy S, Doshi JA. Adherence, discontinuation, and switching of biologic therapies in Medicaid enrollees with rheumatoid arthritis. *Value Health.* 2010;13(6):805-12.
- Rolón Campuzano R, Dal Pra F, Schneeberger EE, Coronel Ale AL, Cerda OL, Correa MA, et al. Patronos de tratamiento con agentes biológicos. Eficacia y sobrevida a largo plazo en pacientes con artritis reumatoidea. *Rev Arg Reumatol.* 2018;29(4): 14-9.

13. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44-7.
14. Wailoo A, Hock ES, Stevenson M, Martyn-St James M, Rawdin A, Simpson E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017;21(71):1-258.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097
16. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* versions 5.1.0 Cochrane.
17. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org. (Chapter 8: Evaluation of Risk of bias).
18. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses - 2008. Available from URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed January 2019).
19. Emery P, Vlahos B, Szczypa P, Thakur M, Jones HE, Woolcott J, et al. Long-term Drug Survival of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2020;47(4):493-501.
20. Movahedi M, Couta S, Cesta A, Bombardier C, on behalf of Other OBRI Investigators. Time to discontinuation of biologic therapy by mechanism of action in rheumatoid arthritis: results from the ontario best practice research initiative (OBRI) cohort. *Ann Rheum Dis* 2018;77(suppl Suppl):A958.
21. Choquette D, Bessette L, Alemão E, Haraoui B, Postema R, Raynauld J-P, et al. Persistence rates of abatacept and TNF inhibitors used as first or second biologic DMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis: 9 years of experience from the Rhumadata® clinical database and registry. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):138.
22. Hishitani Y, Ogata A, Shima Y, Hirano T, Ebina K, Kunugiza Y, et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(4):253-9.
23. Narongroeknawin P, Chevairsakul P, Kasitanon N, Kitumnuaypong T, Mahakkanukrauh A, Siripaitoon B. Drug survival and reasons for discontinuation of the first biological disease modifying antirheumatic drugs in Thai patients with rheumatoid arthritis: Analysis from the Thai Rheumatic Disease Prior Authorization registry. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):170-8.
24. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):354-60.
25. Frazier-Mironer A, Dougados M, Mariette X, Cantagrel A, Deschamps V, Flipo RM, et al. Retention rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first and second-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):352-9.
26. Batteux B, Devauchelle A, Lasselin Boyard P, Sejourne A, Fardellone P, Goëb V. Comparison of continuation rates with three TNF antagonists (adalimumab, infliximab, etanercept) in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: Retrospective 10-year study. *Joint Bone Spine*. 2016;83(5):607-9.
27. Greenberg JD, Reed G, Decktor D, Harrold L, Furst D, Gobofsky A, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1134-42.
28. Emery P, Vlahos B, Szczypa P, Thakur M, Jones HE, Woolcott J, et al. Long-term drug survival of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2020;47(4):493-501.
29. Arora A, Mahajan A, Spuerden D, Boyd H, Porter D. Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registries. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:764518.
30. Choquette D, Bessette L, Coupal L, Garces K. Retention on Adalimumab, Etanercept, Golimumab and Infliximab in Two Eras – Experience of Patients with Rheumatoid Arthritis from a Real-World Database RHUMADATA®. *Arthritis Rheum*. 2017;69 (suppl 10).
31. Zintzaras E, Dahabreh IJ, Giannouli S, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. *Clin Ther*. 2008;30(11):1939-55.
32. Michelsen B, Sexton J, Kvien TK. Does biological disease-modifying anti-rheumatic drug naïve versus non-naïve patients with inflammatory joint diseases have similar golimumab drug survival and efficacy? data from the prospective observational nor-dmar study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(Suppl):A995.
33. Grinnell M, Pedro S, Michaud K. Factors Influencing Discontinuation in Long-term RA Treatment. *Arthritis Rheum* 2019;71 (suppl 10).
34. Hernandez MV, Sanchez-Piedra C, Garcia-Magallon B, Cuende E, Manero J. Factors associated with long-term retention of treatment with golimumab in a real-world setting: an analysis of the Spanish BIOBADASER registry. *Rheumatol Int*. 2019;39(3):509-15.
35. Svedbom A, Storck C, Kachroo S, Govoni M, Khalifa A. Persistence with golimumab in immune-mediated rheumatic diseases: a systematic review of real-world evidence in rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:719-29.
36. Luttrupp K, Dozier M, Justo N, Cornillie F, Kachroo S, Govoni M, et al. Real-world treatment persistence of golimumab in the management of immune-mediated rheumatic diseases in Europe: a systematic literature review. *BMJ Open*. 2019;9(5):e027456.
37. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, Bae S-C, Han C, Gathany TA. Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial. *J Rheumatol*. 2016;43(2):298-306.
38. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1689-94.
39. Emery P, Fleischmann RM, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante EJB, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Golimumab in Methotrexate-Naive Patients With Rheumatoid Arthritis: Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):744-52.
40. Calvo-Alén J, Monteagudo I, Salvador G, Vázquez-Rodríguez TR, Tovar-Beltrán JV, Vela P, et al. Non-adherence to subcutaneous biological medication in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, non-interventional study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):423-30.
41. Bhoi P, Bessette L, Bell MJ, Tkaczyk C, Nantel F, Maslova K. Adherence and dosing interval of subcutaneous antitumour necrosis factor biologics among patients with inflammatory arthritis: analysis from a Canadian administrative database. *BMJ Open*. 2017;7(9):e015872.
42. Gomez-Reino JJ, Carmona L, BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R29.
43. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Silman AJ, British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):13-20.
44. Gottenberg J-E, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot J-M, Wendling D, et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug. *JAMA*. 2016;316(11):1172-80.
45. Du Pan SM, Scherer A, Gabay C, Finckh A. Differential drug retention between anti-TNF agents and alternative biological agents after inadequate response to an anti-TNF agent in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):997-9.
46. Favalli EG, Biggoggero M, Marchesoni A, Meroni PL. Survival on treatment with second-line biologic therapy: a cohort study comparing cycling and swap strategies. *Rheumatology (Oxford)*.

- 2014;53(9):1664-8.
47. Ramiro S, Landewé R, van der Heijde D, Harrison D, Collier D, Michaud K. Discontinuation rates of biologics in patients with rheumatoid arthritis: are TNF inhibitors different from non-TNF inhibitors? *RMD Open*. 2015;1(1):e000155.
 48. Tonin FS, Steimbach LM, Leonart LP, Ferreira VL, Borba HH, Piazza T, et al. Discontinuation of non-anti-TNF drugs for rheumatoid arthritis in interventional versus observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(11):1513-21.
 49. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):2854-64.
 50. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):69-74.
 51. Markatseli TE, Theodoridou A, Zakalka M, Koukli E, Triantafyllidou E, Tsalavos S, et al. Persistence and Adherence during the First Six Months of Tocilizumab Treatment Among Rheumatoid Arthritis Patients in Routine Clinical Practice in Greece. Results from the Single Arm REMISSION II Study (NCT01649817). *Mediterr J Rheumatol*. 2019;30(3):177-85.
 52. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia 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):516-28.
 53. Citera G, Mysler E, Soriano E. *Rev Arg Reumatol* 2020;31(2):

APÉNDICE I

Citas de los artículos seleccionados para la Revisión

1. Batteux B, et al. *Joint Bone Spine*. 2016;83(5):607-9.
2. Behrens F, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (suppl Suppl):A1381.
3. Biggioggero M, et al. *Drug Dev Res*. 2014;75 Suppl 1:S38-41.
4. Brocq O, et al. *Joint Bone Spine*. 2007;74(2):148-54.
5. Cañamares Orbis I, et al. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:(suppl 2):A1644.
6. Choquette D, et al. *Arthritis Rheum*. 2017;69 (suppl 10).
7. Choquette D, et al. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):138.
8. De Keyser F, et al. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1276-81.
9. Emery P, et al. *Arthritis Care Res*. 2016;68(6):744-52.
10. Favalli EG, et al. *Arthritis Care Res*. 2016;68(4):432-9.
11. Favalli EG, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:(suppl Suppl):A601.
12. Fernandez-Nebro A, et al. *J Rheumatol*. 2007;34(12):2334-42.
13. Fleischmann R, et al. *Rheumatol Ther*. 2017;4(1):57-69.
14. Flouri I, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):447-57.
15. Frazier-Mironer A, et al. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):352-9.
16. Fukuda K, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:(suppl Suppl):A321.
17. Gabay C, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1336-42.
18. Genovese MC, et al. *J Rheumatol*. 2012;39(8):1546-54.
19. Genovese MC, et al. *RMD Open*. 2019;5(2):e000887.
20. Gibofsky A, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(3):297-301.
21. Grinnell M, et al. *Arthritis Rheum*. 2019;71 (suppl 10).
22. Hattori Y, et al. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1475-9.
23. Hernández MV, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:A1755; *Rheumatology Int*. 2019;39(3):509-15.
24. Hishitani Y, et al. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(4):253-9.
25. Horák P, et al. *Clin Rheumatol*. 2013;32(10):1451-8.
26. Iannone F, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4):524-30.
27. Keystone EC, et al. *J Rheumatol*. 2011;38(5):855-62.
28. Keystone EC, et al. *J Rheumatol*. 2012;39(12):2238-46.
29. Keystone EC, et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2094-100.
30. Keystone EC, et al. *J Rheumatol*. 2016;43(2):298-306.
31. Kievit W, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):196-203.
32. Kim T-H, et al. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:(suppl 2):A1159.
33. Khraishi M, et al. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2351-60.
34. Klareskog L, et al. *Clin Exp Rheum*. 2011;29(2):238-47.
35. Kremer J, et al. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1077-87.
36. Kristensen L, et al. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R174.
37. Mann H, et al. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:(suppl 2):A720.
38. Markatseli TE, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(1):31-8.
39. Michelsen B, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:(suppl Suppl):A995.
40. Movahedi M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:(suppl Suppl):A958.
41. Narongroeknawin P, et al. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):170-8.
42. Neovius M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):354-60.
43. Nishimoto N, et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1580-4.
44. Nizar AAA, et al. *Arthritis Rheum*. 2018;70 (suppl 10).
45. Pascual-Salcedo D, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1445-52.
46. Pavelka K, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:(suppl Suppl):A605.
47. Pombi M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:(suppl 2):A1151.
48. Smolen JS, et al. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:14.
49. Soliman M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):583-9.
50. Soubrier M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:(suppl Suppl):A1756.
51. Staples M, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):166-75.
52. Suzuki A, et al. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:(suppl 2):A1155.
53. Westhovens R, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4):553-62.
54. Westhovens R, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:(suppl Suppl):A1393.
55. Yazici Y, et al. *J Rheumatol*. 2009;36(5):907-13.
56. Yang C, et al. *Clin Rheumatol*. 2012;31(11):1549-57.