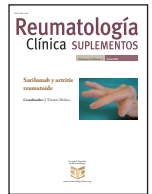




Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



¿Qué hacer tras el fallo a un anti-TNF en la artritis reumatoide? Utilidad del cambio al bloqueo de la IL-6

Alejandro Balsa

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Artritis reumatoide
Tratamiento biológico
Fallo anti-TNF
Tratamiento segundo biológico

Los agentes biológicos han significado un gran avance en el tratamiento de la artritis reumatoide; sin embargo, ningún anti-TNF es eficaz y seguro en todos los pacientes, por lo que el dilema del cambio de un anti-TNF a otro, o el cambio de diana terapéutica, tiene repercusiones clínicas y económicas importantes. Como sucede casi siempre en biología, los motivos del fallo no son únicos y cada uno de ellos despierta interrogantes sobre la fisiopatología de la enfermedad, la farmacocinética o la farmacodinámica del fármaco o su mecanismo de acción. La decisión del clínico en esta situación es incierta. Por una parte, la cantidad de opciones disponibles va aumentando, lo que complica el escenario, y por otra, porque aunque se dispone de una gran información sobre los resultados de casi todas las opciones, todavía existen interrogantes que es de esperar que se vayan aclarando en el futuro. Afortunadamente, casi nunca es un problema tener que elegir la mejor entre diferentes opciones buenas.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. Todos los derechos reservados.

What can be done after anti-TNF failure in rheumatoid arthritis? Utility of switching to IL-6 blockade

ABSTRACT

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Biological treatment
Anti-TNF failure
Second biological treatment

Biological agents have represented a breakthrough in the treatment of rheumatoid arthritis; however, no anti-TNF is safe and effective in all patients, so the dilemma of switching from one anti-TNF to another, or a change of therapeutic target, has important clinical and economic repercussions. As usual in biology, the reasons for failure are not unique and each failure raises important questions about the pathophysiology of the disease, the pharmacokinetics or pharmacodynamics of the drug, or its mechanism of action. It is not easy for clinicians to make decisions in this situation. On the one hand, the number of options available is increasing, which complicates the scenario, and on the other hand, although there is a large amount of information on the results of almost all options, there are still several questions that can be expected to be clarified in the future. Fortunately, it is almost never a problem to have to choose the best among several good options.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta sobre todo a las articulaciones y produce destrucción articular y alteración de la capacidad funcional con un gran impacto en la calidad de vida y con consecuencias económicas y sociales con-

siderables. El tratamiento de la AR ha mejorado de manera notable en los últimos años debido al reconocimiento de las ventajas del tratamiento precoz, un mejor uso de los fármacos antirreumáticos clásicos (FAMEc), el tratamiento hacia el objetivo y, finalmente, la introducción de los agentes biológicos, primero los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) y después los biológicos dirigidos frente a otras dianas terapéuticas, como los inhibidores de la interleucina (IL) 6 (tocilizumab [TCZ] y sarilumab [SAR]), el anticuerpo antilinfocitos B (anti-CD20) (rituximab [RTX]) y el inhibidor de la coestimulación (anti-CD80 y 86) (abatacept [ABT]) y últimamente los FAME dirigidos

Correo electrónico: alejandro.balsa@salud.madrid.org

(inhibidores de las cinasas con el tofacitinib [TFB] y el baricitinib [BARI])¹. La eficacia del tratamiento anti-TNF se ha confirmado en múltiples ensayos clínicos, registros de pacientes y metaanálisis², a pesar de lo cual, una proporción significativa de pacientes tiene que suspender el tratamiento debido a una respuesta insuficiente o a efectos secundarios. Los datos de registros nacionales de terapia anti-TNF muestran que entre los 3 y 5 años entre el 40 y el 60% de los pacientes ha tenido que suspender el tratamiento, principalmente por motivos de falta de eficacia o toxicidad³⁻⁷.

En la actualidad, el tratamiento con inhibidores del TNF sigue siendo el tratamiento de elección en muchos casos, debido a su amplia experiencia y a la posibilidad de usar biosimilares que reducen los costes. En los pacientes en los que el tratamiento con anti-TNF no tiene los resultados esperados, hay distintas alternativas que han demostrado eficacia, incluyendo el uso de un segundo anti-TNF, el cambio a otra diana terapéutica y, recientemente, el uso de FAME dirigidos (inhibidores de las cinasas) como el TFB y el BARI^{1,8}.

Cambio a otro anti-TNF (*cycling*)

El cambio a un segundo anti-TNF fue una práctica habitual en los primeros años de la era biológica, ya que en esos momentos no había otra posibilidad y, aunque sigue siendo una práctica frecuente, se va reduciendo progresivamente debido a la introducción de otros tratamientos. En una encuesta realizada en 2005, el 94% de los reumatólogos cambiaba a un segundo anti-TNF si el primero había fracasado⁹. Según los datos del Health Care Claims Data de 2005-2009, con casi 3.500 pacientes incluidos, después del tratamiento con el primer anti-TNF, el 73,3% de los pacientes cambió a un segundo anti-TNF en comparación con el 26,7%, que cambió a un segundo biológico con un mecanismo de acción diferente¹⁰. En 2016, de nuevo los datos del Health Care Claims Data, que incluyen más de 9.500 pacientes tratados desde 2010 a 2013, indican que el 68,2% de los pacientes que habían fallado al primer anti-TNF cambió a un segundo anti-TNF y el 36,7% cambió a un tercer anti-TNF¹¹.

Los datos iniciales que sugirieron el beneficio del cambio a un segundo anti-TNF venían de estudios relativamente pequeños y no controlados¹². En 2007 se publica el primer estudio aleatorizado, el OPPOSITE, que solo incluía a 28 pacientes que no habían respondido adecuadamente a etanercept (ETN) y que se aleatorizaron a continuar el tratamiento con ETN o a cambiar a infliximab (IFX). Mientras que las tasas de respuesta más altas se lograron en el grupo de IFX, la mayoría de los pacientes no alcanzó una respuesta ACR50, que se considera clínicamente relevante, y la supervivencia fue pequeña¹³.

Aunque todos los inhibidores del TNF comparten un mismo modo de acción, también tienen características diferentes que pueden justificar el uso de un fármaco diferente cuando el primer anti-TNF falla. Existen diferencias en la estructura, biodisponibilidad, farmacocinética, inmunogenicidad y unión a su diana dependiendo de que sea soluble o unida a la membrana¹⁴⁻¹⁷.

Existen múltiples descripciones derivadas de la práctica clínica del uso de un segundo anti-TNF¹⁷. La mayoría de los estudios confirma la efectividad de un segundo anti-TNF, independientemente del motivo de suspensión del primero. Los datos de la bibliografía sugieren que la efectividad es mayor si el motivo de suspensión del primer anti-TNF fue por efectos adversos¹⁸ o inmunogenicidad^{19,20} y es menor en los casos de fallo primario.

En el registro británico, más de una tercera parte de los pacientes suspendió el tratamiento con el primer anti-TNF después de una media de 15 meses debido tanto a falta de eficacia como a efectos adversos. De los pacientes que cambiaron a un segundo anti-TNF, alrededor del 73% continuó con el tratamiento y fueron clasificados como respondedores. Los autores describen que la razón de suspensión del segundo anti-TNF fue generalmente la misma que la del primero²¹. En el BIOBADASER, la supervivencia del primer y segundo anti-TNF fue del 75 y el 60%, respectivamente, lo que indica que, aunque el segun-

do anti-TNF responde menos que el primero, tiene unas tasas de respuesta aceptables. Este trabajo tiene la limitación de que en los años en los que se recogieron los pacientes no había otro fármaco disponible que no fuera otro anti-TNF²². El registro sueco también demostró que, tras el fallo al primer anti-TNF, el segundo anti-TNF tiene una respuesta aceptable, mientras que el tercer anti-TNF tiene una respuesta escasa. Igual que en el registro británico, los pacientes que suspendieron el primer anti-TNF por falta de eficacia tuvieron una menor respuesta al segundo anti-TNF, comparado con los que lo suspendieron por efectos adversos²³.

En una revisión sistemática con metaanálisis que incluía 32 estudios con 4.441 pacientes que cambiaban a un segundo anti-TNF después del fracaso al primero, se concluye que este cambio tenía beneficios clínicamente relevantes¹⁸. En otra revisión sistemática que incluía 28 estudios realizados en pacientes con respuesta inadecuada a tratamientos anti-TNF previos, se observó que la probabilidad de respuesta disminuiría a medida que aumentaba el número de tratamientos. De nuevo, los pacientes que suspendían el primer anti-TNF debido a efectos adversos tenían más probabilidades de responder al segundo anti-TNF que aquellos que lo suspendían por falta de eficacia²⁴.

El estudio GO-AFTER es un ensayo fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de tratamiento con golimumab (GOL) en pacientes que habían fallado a uno o más anti-TNF (el 58% debido a falta de eficacia). Los pacientes se trataron con GOL 50 y 100 mg o placebo. En la semana 14, las respuestas ACR20 y ACR50 fueron del 37 y el 18% en el grupo tratado con GOL, en comparación con el 18 y el 6% en el grupo placebo ($p < 0,0001$ y $0,0005$ frente a placebo, respectivamente). Cuando las 2 dosis de GOL se analizaron juntas, no se encontraron diferencias en la respuesta dependiendo del tipo, número y motivo de la suspensión de los tratamientos anti-TNF previos²⁵.

El estudio EXXELERATE²⁶ es el único ensayo clínico que compara directamente la seguridad y eficacia de 2 biológicos anti-TNF en pacientes con AR activa con respuesta insuficiente al metotrexato (MTX). Se incluyeron 915 pacientes tratados con certolizumab pegol (CZP) o adalimumab (ADA). A la semana 12 los pacientes se clasificaron en respondedores, si habían alcanzado baja actividad o remisión según el DAS28 ($\text{DAS28} \leq 3,2$) o si la diferencia del DAS28 era superior a 1,2, o no respondedores en los casos restantes. Los pacientes no respondedores a la semana 12 se trataron con el otro anti-TNF al que se habían aleatorizado sin período de lavado. Sesenta cinco pacientes que no habían respondido a CZP se trataron con ADA y 57 no respondedores a ADA se trataron con CZP. El 58% de los pacientes tratados con CZP y el 62% de los tratados con ADA respondieron después de 12 semanas de tratamiento, y se consiguió la baja actividad o una reducción del DAS28 superior a 1,2. Esta tasa de respuesta es clínicamente relevante, sobre todo considerando que los pacientes habían tenido un fallo primario al primer anti-TNF.

Las recomendaciones de la EULAR del 2016 concluyen que si un paciente falla a un primer biológico, se puede utilizar cualquier biológico, incluyendo otro anti-TNF¹.

Cambio a otra diana terapéutica (*switching*)

La introducción de otros biológicos con mecanismos de acción diferentes al bloqueo del TNF ha proporcionado tratamientos alternativos, tanto para los pacientes sin tratamiento biológico previo como para los que han fallado a un anti-TNF.

El RTX es un anticuerpo quimérico anti-CD20 que disminuye la inflamación articular al eliminar los linfocitos B. En el REFLEX, un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo en pacientes con AR que habían fallado al menos a un anti-TNF en combinación con MTX, el RTX fue significativamente mejor que el placebo en todos los desenlaces clínicos y radiológicos²⁷. El ABT es una proteína de fusión formada por la combinación del fragmento Fc de una inmunoglobuli-

lina y el dominio extracelular del CTLA4, que bloquea la segunda señal coestimuladora que necesita el linfocito T para activar la respuesta inmune. En el estudio ATAIN, en pacientes con AR y respuesta inadecuada a un anti-TNF, el tratamiento con ABT combinado con FAME demostró ser superior al placebo en los desenlaces clínicos y la discapacidad a los 6 meses²⁸. En un análisis post hoc del estudio ARRIVE, que se realizó en pacientes que habían fallado a un primer anti-TNF debido tanto a fallo de eficacia como a efectos secundarios, el tratamiento con ABT fue eficaz independientemente del motivo de suspensión del primer anti-TNF²⁹. El TCZ es un anticuerpo monoclonal humanizado antirreceptor de la IL-6 que inhibe la unión de esta citocina a su receptor y bloquea su actividad proinflamatoria. En el estudio RADIATE, en pacientes con AR que habían fallado a uno o más anti-TNF y que fueron tratados con TCZ o placebo, el tratamiento con TCZ obtuvo una mejoría significativa de los desenlaces clínicos y de la discapacidad a los 6 meses. La respuesta al tratamiento con TCZ fue independiente del inhibidor del TNF utilizado y del número de fallos previos a antagonistas del TNF³⁰. El SAR es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige, igual que el TCZ, frente al receptor de la IL-6 y que se administra subcutáneo cada 2 semanas. En el estudio TARGET en pacientes con AR que habían fallado por respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento con anti-TNF, el tratamiento con SAR a dosis de 150 o 200 mg cada 2 semanas en combinación con FAME fue significativamente superior al placebo, tanto en la respuesta ACR como en la discapacidad³¹. Los efectos secundarios fueron consistentes con los ya conocidos de la inhibición del receptor de la IL-6.

Las proteínas JAK son una familia de tirosincinasas localizadas en el citoplasma celular. Se han identificado 4 miembros de la familia JAK: JAK-1, JAK-2, JAK-3 y TYK-2, que se expresan ubicuamente en todas las células, excepto JAK-3, que se limita a células hematopoyéticas. Estas enzimas se asocian estructuralmente a la región citoplasmática de los receptores de citocinas en forma de dímeros. Cada combinación de JAK y/o TYK se modula por estímulos específicos y ejerce una función diferente sobre la señalización celular y el sistema inmunitario. Los diferentes dímeros de las JAK ejercen funciones propias de la inmunidad innata y adaptativa, mientras que el dímero JAK-2/JAK-2 regula la maduración y diferenciación de las células de estirpe hematopoyética (eritropoyesis, mielopoyesis, producción de plaquetas)³².

En las células humanas, TFB inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citocinas que se unen a JAK3 y/o JAK1. La inhibición de JAK1 y JAK3 reduce las señales activadas por IL (IL-2, 4, 6, 7, 9, 15 y 21) y los interferones de tipos I y II, lo que da lugar a la reducción de la respuesta inmunitaria e inflamatoria³². En el estudio ORAL Step, en pacientes con AR con fracaso al menos a un anti-TNF, el tratamiento con TFB, a dosis de 5 o 10 mg 2 veces al día, en combinación con MTX fue significativamente superior al tratamiento con placebo a los 3 meses³³. Aunque la dosis de 10 mg fue numéricamente superior a la de 5 mg, los efectos secundarios también fueron ligeramente superiores. El BARI es un inhibidor reversible y selectivo de la JAK1 y JAK2, que igual que el TFB se ha aprobado recientemente en nuestro país para el tratamiento de pacientes con AR. El estudio RA-BEACON, en pacientes con AR y fallo al menos a un anti-TNF, investigó la eficacia del BARI a dosis de 2 y 4 mg en dosis única frente al placebo. A las 12 semanas, las 2 dosis fueron estadísticamente superiores al placebo en la mejoría clínica y la discapacidad. Igual que con el TFB, la dosis de 4 mg fue numéricamente superior a la de 2 en la mayoría de desenlaces, con un poco más de efectos secundarios³⁴.

Todos estos estudios demuestran la eficacia del tratamiento activo frente al placebo en pacientes con AR refractaria al menos a un anti-TNF, pero este tipo de diseño está muy alejado de la práctica clínica en la que los pacientes con respuesta insuficiente a un anti-TNF se deben tratar con un fármaco activo. Este tipo de ensayos clínicos no responde a la pregunta de si es mejor utilizar un segundo

anti-TNF o cambiar de diana terapéutica en los pacientes con AR refractaria al primer anti-TNF.

Cambio a otro anti-TNF frente a cambio a otra diana terapéutica

En ausencia de ensayos clínicos prospectivos, doble ciego y aleatorizados que comparen la eficacia de un segundo anti-TNF frente a otras dianas terapéuticas en pacientes con AR refractaria, la evidencia se basa en estudios retrospectivos, análisis de cohortes observacionales, registros de biológicos, bases de datos administrativas, ensayos clínicos pragmáticos y metaanálisis.

En un metaanálisis publicado en 2012, en el que se incluyeron los ensayos en pacientes que fallaron a un anti-TNF, las comparaciones directas de ABT, GOL, RTX y TCZ frente a placebo mostraron *odds ratios* (OR) estadísticamente significativas de 3,3-8,9 para ACR20, 5,5-10,2 para ACR50 y 4,1-13,5 para ACR70 frente a placebo. Las comparaciones indirectas 2 a 2 de los 4 agentes biológicos no mostraron diferencias significativas en ACR50 y ACR70. GOL tuvo una OR significativamente menor (0,56-0,59) para ACR20, pero significativamente menos efectos secundarios. Los motivos de esta diferencia son que el estudio GO-AFTER tenía poder estadístico para valorar la respuesta a las 14 semanas y no a los 6 meses, y que más del 30% de los pacientes tratados con GOL no tenían tratamiento con MTX concomitante, lo que redujo la eficacia de este fármaco. La eficacia después de uno frente a múltiples fracasos a anti-TNF no difirió significativamente entre los diferentes agentes biológicos. Los autores concluyeron que, a falta de ensayos directos entre ellos, parece que la eficacia de los 4 biológicos en los pacientes que han fallado a un primer anti-TNF es similar³⁵.

En otro metaanálisis que comparó la evidencia directa e indirecta derivada de los ensayos clínicos aleatorizados de TCZ, RTX, ABT y TFB en pacientes que han fallado a un anti-TNF y en el que se incluyeron 1.796 pacientes, se demostró que el TCZ a dosis de 8 mg tenía una respuesta ACR20 significativamente mayor que el ABT y el TFB. Los autores concluyeron que el TCZ en los casos de fracaso a un primer anti-TNF es el biológico no anti-TNF con mejor respuesta ACR20 y con un perfil de seguridad aceptable, seguido de RTX, ABT y TFB³⁶.

En 2010, se publicó un estudio prospectivo de la cohorte observacional suiza que describía los resultados del cambio a otro anti-TNF frente a RTX en 318 pacientes con una respuesta inadecuada al menos a un anti-TNF³⁷. Se observó una reducción en el DAS28 superior en los pacientes que cambiaron a RTX en comparación con un anti-TNF. La mejoría era mayor, sobre todo en los pacientes que suspendieron el anti-TNF por falta de eficacia en lugar de una suspensión por efectos adversos a TNF.

Los datos del registro británico de biológicos en 1.328 pacientes con AR que habían fallado a un anti-TNF y que se trataron con otro anti-TNF o RTX en práctica clínica describen que, 6 meses después del cambio del tratamiento, el 54,8% de los pacientes que cambiaron a RTX tuvo una mejoría EULAR comparado con el 47,3% de los que cambiaron a un segundo anti-TNF. El 38,4% de los pacientes tratados con RTX tuvo una mejoría del HAQ clínicamente relevante comparado con el 29,6% de los que cambiaron a un anti-TNF. Después de ajustar por medio del *propensity score*, los pacientes que cambiaron a RTX tenían más probabilidades de obtener respuestas EULAR y mejorías del HAQ³⁸.

El registro suizo en 2012 analiza la supervivencia del segundo tratamiento biológico en 1.485 pacientes que fueron tratados con un segundo anti-TNF (n = 853) o con otro biológico con mecanismo de acción diferente (ABT, RTX o TCZ). Las características basales de las 2 poblaciones fueron similares en actividad, pero eran diferentes en la frecuencia de seropositividad, en el número de anti-TNF previos utilizados, que era mayor en el grupo tratado con otro fármaco diferente al anti-TNF, y en la frecuencia de tratamiento concomitante con FAME, lo que limita las conclusiones del trabajo. La mediana de supervivencia fue de 32 meses (rango intercuartílico [IQR]: 14-54) en el

grupo no anti-TNF frente a 21 meses (IQR: 8-53) en los anti-TNF, con una reducción del 50% en el riesgo de suspensión del segundo biológico a favor de las otras dianas. Este efecto se modifica por el tipo de fallo al primer anti-TNF, con una diferencia mayor a favor de las otras dianas en pacientes que han tenido un fracaso primario (*hazard ratio*: 0,33; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,24-0,47; $p < 0,001$). El beneficio de cambio a otra diana terapéutica se objetivó en los 3 fármacos, pero debido al número relativamente pequeño de casos no se pudo alcanzar la diferencia estadística³⁹.

El estudio MIRAR es un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo y observacional de pacientes con AR y fallo a un primer anti-TNF que recibieron RTX u otro antagonista del TNF en la práctica clínica. Se incluyeron 1.124 pacientes, de los que 591 se trataron con RTX y 533, con otros anti-TNF. No hubo diferencias significativas en el DAS28 a los 6, 9 y 12 meses entre los 2 grupos de tratamiento; sin embargo, la reducción del DAS28 fue significativamente mayor en los pacientes tratados con el RTX frente al ADA y el IFX. Los autores concluyen que la mejoría del DAS28 es ligeramente superior con el RTX que con un anti-TNF alternativo y que esta mejoría se debe aparentemente a una respuesta peor con ADA e IFX, pero no con el ETN⁴⁰.

En un registro de tratamiento biológico de un hospital italiano, se comparó la supervivencia del tratamiento biológico en pacientes que habían fallado a un anti-TNF. Se compararon 119 pacientes que cambiaron a un segundo anti-TNF con 81 que habían cambiado ABT, RTX o TCZ en la práctica clínica. Después de ajustar por variables de confusión, como actividad y tratamiento concomitante, la supervivencia del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo que cambió de diana terapéutica frente al segundo anti-TNF. No se encontraron diferencias en la supervivencia del tratamiento entre los 3 fármacos con diferente mecanismo de acción, aunque el número de pacientes de cada grupo fue muy pequeño⁴¹.

El estudio VARIAR es un estudio multicéntrico español, prospectivo, observacional y en práctica clínica, que compara la eficacia de RTX frente a un segundo anti-TNF en pacientes que han fallado a un primer anti-TNF, tanto por ineficacia como por intolerancia. Se comparó el DAS28, HAQ, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva y las respuestas EULAR a los 6 meses. Se incluyeron 103 pacientes, 54 en el grupo RTX y 49 en el grupo 2 TNF. Las diferencias en eficacia entre los 2 tratamientos no fueron significativas, excepto respecto a la reducción de los niveles de VSG (mayor en el grupo RTX [$p = 0,023$]). Las limitaciones del trabajo son el pequeño tamaño de la muestra, el diseño no aleatorizado, el corto período de seguimiento y la ausencia de evaluaciones radiológicas, aunque el carácter prospectivo le otorga mayor valor que el de otros trabajos publicados⁴².

El registro CORRONA comparó la efectividad del RTX frente a un segundo anti-TNF en pacientes con fracaso a uno o más anti-TNF. Se incluyeron 265 pacientes tratados con RTX y 737 tratados con un segundo anti-TNF y se valoró la efectividad de las 2 intervenciones, ajustadas por el número de tratamientos previos y por el *propensity score*. El objetivo primario fue la consecución de baja actividad o remisión al año, y los secundarios, las respuestas ACR, HAQ y el número de efectos adversos nuevos. La mejoría clínica fue superior con el RTX que con los anti-TNF en el análisis ajustado. La OR para la baja actividad/remisión en el RTX frente a anti-TNF fue 1,35 (IC del 95%, 0,95-1,91) en la población total y 1,54 (IC del 95%, 1,01-2,35) en la estratificada por número de anti-TNF. Los efectos secundarios fueron similares en los 2 grupos. Los autores concluyen que, en pacientes con fallo a anti-TNF, el RTX se asoció con una mayor probabilidad de lograr baja actividad de la enfermedad/remisión, mejor respuesta ACR y mejoría de la función física, con un perfil de seguridad comparable. Los resultados fueron similares en el grupo de pacientes seropositivos y en el de seronegativos. Sin embargo, una limitación importante es que solo un 56% de los pacientes en el grupo anti-TNF recibía tratamiento concomitante con MTX⁴³.

También comparó la efectividad del ABT frente a un segundo anti-TNF. Se reclutaron 431 pacientes tratados con ABT y 746 con un se-

gundo anti-TNF y se valoró la efectividad a los 6 y 12 meses mediante CDAI, mejorías ACR, HAQ y frecuencia de remisión. En el análisis ajustado, la diferencia en el cambio medio en el CDAI a los 6 meses (0,46; IC del 95%, -0,82 a 1,73) y 12 meses (-1,64; IC del 95%, -3,47 a 0,19) fue similar. Las respuestas mACR20 fueron similares a los 6 (28-32%, $p = 0,73$) y 12 meses (35-37%, $p = 0,48$). El cambio significativo en mHAQ fue similar, al igual que las tasas de remisión de CDAI (9-10%, $p = 0,42$, y 12-13%, $p = 0,91$, respectivamente). Los autores concluyen que el tratamiento con ABT es similar al tratamiento con otro anti-TNF en los pacientes que fallan a un anti-TNF⁴⁴.

Finalmente, el registro CORRONA ha descrito la efectividad del ABT frente a TCZ. Se seleccionaron pacientes que habían suspendido al menos un anti-TNF e iniciado ABT o TCZ con actividad de enfermedad moderada o alta basada en CDAI. Se evaluó la efectividad a los 6 meses. Se analizaron 264 pares de pacientes con similares características, estratificados por *propensity score*. Los 2 grupos tuvieron un cambio medio similar en CDAI a los 6 meses (-11,3 en ABT frente a -9,9 en TCZ; diferencia media: -1,27; IC del 95%, -3,65 a 1,11) y en la frecuencia de baja actividad/remisión (OR ajustada para ABT frente a TCZ: 0,99; IC del 95%, 0,69-1,43). El cambio medio en mHAQ fue de -0,12 en ABT frente a -0,11 en TCZ (diferencia media: -0,01; IC del 95%, -0,09 a 0,06). Los autores concluyen que los 2 tratamientos tienen una efectividad y unos efectos secundarios similares a los 6 meses⁴⁵.

El estudio SWITCH-RA, prospectivo, observacional en la práctica clínica, en pacientes con AR y fallo a un anti-TNF, comparó la respuesta de 604 pacientes tratados con RTX y 507 con un segundo anti-TNF. Este estudio incluyó tanto a pacientes con fallo por falta de eficacia como por efectos secundarios. La respuesta clínica a los 6 meses fue significativamente mayor en el grupo tratado con RTX que en el tratado con un segundo anti-TNF. La mejoría clínica fue significativa en los pacientes seropositivos y los que suspendieron el primer anti-TNF debido a ineficacia y no en los que lo suspendieron por efectos secundarios⁴⁶.

Los datos en pacientes con fallo a un primer anti-TNF, tanto por falta de eficacia como por efectos adversos, del DREAM, un registro multicéntrico en la práctica clínica, que se tratan con otro anti-TNF ($n = 50$), con RTX ($n = 46$) o con ABT ($n = 43$) no mostraron diferencias significativas en el DAS28, en el HAQ y en el SF-36 en los 12 primeros meses de tratamiento; sin embargo, el tratamiento con RTX fue significativamente más coste-efectivo que el tratamiento con ABT o un segundo anti-TNF. Los 2 tratamientos tuvieron un perfil de seguridad similar, pero los números fueron pequeños para hacer un análisis estadístico. En el grupo de RTX, la mayoría de los pacientes era factor reumatoide positivo⁴⁷.

Un análisis retrospectivo de pacientes de una base de datos administrativa americana analizó la supervivencia, la efectividad y los costes a los 12 meses de tratamiento de pacientes que fallaron a un anti-TNF ($n = 935$) y cambiaron a otro anti-TNF o a otra diana terapéutica (ABT, TCZ o TFB [$n = 581$]). Los pacientes con otra diana tenían un 39% más de probabilidades que los anti-TNF para persistir con el tratamiento (OR: 1,39; IC del 95%, 1,12-1,74; $p = 0,003$) y un 36% menos de probabilidades de cambiar a otro tratamiento (OR: 0,64; IC del 95%, 0,51-0,81; $p < 0,001$); también tenían un 43% más de probabilidades que los anti-TNF de ser eficaces (OR: 1,43; IC del 95%, 1,11-1,85; $p = 0,006$). Los nuevos mecanismos de acción tuvieron un 16% menos de costes que los anti-TNF. Este estudio tiene la limitación de ser retrospectivo y de que no valora directamente medidas de actividad o estados clínicos, como la remisión, sino que se basa en las dispensaciones de fármaco realizadas, y no controla o ajusta por variable de confusión⁴⁸.

En otra cohorte administrativa de tratamiento biológico americana se compararon los resultados del tratamiento en 5.020 pacientes con un segundo anti-TNF y de 1.925 que fueron tratados con ABT, TCZ o TFB. Los pacientes tratados con otras dianas no anti-TNF tuvieron menos probabilidades de cambiar de tratamiento, tanto a los 6 como a

los 12 meses, que los tratados con otros anti-TNF. Los que cambiaron a otra diana terapéutica tenían más probabilidades de obtener mejores desenlaces que los tratados con anti-TNF, aunque la diferencia absoluta fue pequeña⁴⁹. En este estudio, no se analizó la eficacia de los 3 fármacos del grupo no anti-TNF por separado.

El estudio ROC (Rotation or Change)⁵⁰ es el estudio de más calidad metodológica de los que tienen como objetivo investigar la diferencia en eficacia entre un anti-TNF y otra diana terapéutica en pacientes con AR que han fallado a un primer anti-TNF. Es un estudio pragmático, multicéntrico, abierto, de 52 semanas de duración, aleatorizado, de grupos paralelos y con un diseño de superioridad que incluyó a pacientes con respuesta insuficiente a un anti-TNF que fueron asignados aleatoriamente en una relación de 1:1 para recibir un segundo anti-TNF u otra diana terapéutica. El objetivo primario fue la proporción de pacientes con respuesta buena o moderada según la EULAR en la semana 24. Los objetivos secundarios incluyeron la respuesta EULAR en las semanas 12 y 52, la baja actividad por el DAS28, la remisión definida por DAS28 y los efectos secundarios e infecciones graves. De los 300 pacientes aleatorizados, 269 (89,7%) completaron el estudio. En el grupo no anti-TNF, 33 de 146 pacientes (23%) recibieron ABT; 41 (28%), RTX y 70 (48%), TCZ. En la semana 24, 101 de 146 pacientes (69%) en el grupo no TNF y 76 (52%) en el segundo grupo anti-TNF lograron una respuesta EULAR buena o moderada (OR: 2,06; IC del 95%, 1,27-3,37; $p = 0,004$). El DAS28 fue menor en el grupo no anti-TNF que en el anti-TNF (diferencia media ajustada: $-0,43$; IC del 95%, $-0,72$ a $-0,14$; $p = 0,004$). En las semanas 24 y 52 se observaron más pacientes en el grupo no anti-TNF frente al grupo anti-TNF con actividad baja de la enfermedad (el 45 frente al 28% en la semana 24; OR: 2,09; IC del 95%, 1,27-3,43; $p = 0,004$, y el 41 frente al 23% en la semana 52; OR: 2,26; IC del 95%, 1,33-3,86; $p = 0,003$). Los autores concluyen que un biológico no anti-TNF fue más efectivo que un segundo anti-TNF. Este estudio, siendo metodológicamente el mejor, tiene algunas limitaciones. En el grupo no anti-TNF, el TCZ representa casi la mitad de los pacientes, y aproximadamente un 30% en ambos grupos se trató en monoterapia, lo que es una ventaja del TCZ frente a los anti-TNF. Por último, la valoración de la actividad por el DAS28 en pacientes tratados con TCZ puede sobrevalorar la respuesta clínica dado el efecto especial de este fármaco en los reactantes de fase aguda. La utilización del CDAI, que excluye los reactantes de fase aguda, habría dado un resultado más preciso.

Aspectos prácticos

Existen varios motivos por los que un paciente puede tener una respuesta insuficiente al primer anti-TNF, principalmente falta de eficacia, tanto primaria como secundaria, respuesta insuficiente y efectos adversos⁵¹. Cada una de estas 4 posibilidades genera una controversia en el clínico que tiene que decidir y probablemente todas las posibilidades son correctas. Actualmente no es posible predecir qué pacientes responderán a un fármaco o a otro, por lo que la justificación del cambio dependerá de muchos factores, como son la experiencia con el fármaco, los tratamientos concomitantes, las comorbilidades, las preferencias y, por supuesto, el coste.

A pesar de que el número de artículos publicados en esta situación ha aumentado considerablemente, las recomendaciones EULAR del año 2016 difieren poco de las publicadas en 2013. Las recomendaciones actuales dicen textualmente: "Si el paciente ha fallado a un FAME biológico o un FAME dirigido, debe utilizarse otro FAME biológico u otro FAME dirigido. Si el tratamiento ha sido con un anti-TNF se puede recibir otro anti-TNF o un agente con otro modo de acción"¹, lo que en la práctica deja abiertas todas las posibilidades.

Se ha propuesto que la medida de niveles del fármaco puede ser una ayuda en los casos de fallo a un anti-TNF, aunque todavía no se ha demostrado en ensayos clínicos. El cambio de un anti-TNF a otro se basa en que son diferentes moléculas con respecto a la estructura, farmacocinética, modo de bloqueo de citocinas o reconocimiento de

epítomos¹⁶. En pacientes con pérdida secundaria de eficacia, el desarrollo de anticuerpos antifármaco, en particular para IFX y ADA, ha demostrado que reduce los niveles de anti-TNF y se asocia con pérdida de eficacia. Al menos 2 publicaciones han demostrado que, en los pacientes que suspenden un anti-TNF por anticuerpos antifármaco, un segundo anti-TNF tiene una eficacia similar^{19,20}. En pacientes con fallo a un anti-TNF, se han propuesto algoritmos que, mediante la medida de fármaco y de anticuerpos antifármaco, pueden ayudar a clasificar a los pacientes como fallo primario y secundario, de lo que se deriva una actitud terapéutica más racional³². En el fallo primario, o sea, con niveles adecuados de fármaco, se recomienda cambiar la diana terapéutica, mientras que en el fallo secundario debido a anticuerpos se recomienda utilizar otro anti-TNF. Esta práctica ha demostrado ser eficaz en un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes tratados con biológicos³³.

Afortunadamente se tiene mucha información sobre el fallo al tratamiento biológico en la práctica clínica y, aunque todavía hay algunos interrogantes, la situación actual es claramente beneficiosa para los pacientes y probablemente mejorará más en los próximos años.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido honorarios por presentaciones en reuniones, proyectos de investigación o asesorías de Pfizer, AbbVie, MSD, BMS, UCB, Novartis, Nordic, Sanofi, Celltrion, Kern y Roche.

Bibliografía

- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-77.
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suárez-Almazor ME, Buchbinder R, López-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Sao Paulo Med J*. 2010;128:309-10.
- Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R174.
- Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, Van de Laar MA, Jansen TL, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1229-34.
- Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, Bazzani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:837-46.
- Hetland ML, Christensen JJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62:22-32.
- Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:583-9.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1-26.
- Kamal KM, Madhavan SS, Hornsby JA, Miller LA, Kavookjian J, Scott V. Use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a national survey of practicing United States rheumatologists. *Joint Bone Spine*. 2006;73:718-24.
- Baser O, Ganguli A, Roy S, Xie L, Cifaldi M. Impact of Switching From an Initial Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Health Care Resource Utilization and Costs Among Patients With Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther*. 2015;37:1454-65.
- Harnett J, Wiederkehr D, Gerber R, Gruben D, Koenig A, Bourret J. Real-world evaluation of TNF-inhibitor utilization in rheumatoid arthritis. *J Med Econ*. 2016;19:91-102.
- Buch MH, Rubbert-Roth A, Ferraccioli G. To switch or not to switch after a poor response to a TNFalpha blocker? It is not only a matter of ACR20 OR ACR50. *Autoimmun Rev*. 2012;11:558-62.
- Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:893-9.
- Buch MH. Sequential use of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:321-9.
- Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther*. 2009; Suppl 1:S1.

16. Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10:308-15.
17. Villeneuve E, Haraoui B. To switch or to change class—the biologic dilemma in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:301-5.
18. Remy A, Avouac J, Gossec L, Combe B. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor- α inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor- α inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:96-103.
19. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, Van Schouwenburg PA, Van SD, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:284-8.
20. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:817-21.
21. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumour necrosis factor α agent to a second anti-tumour necrosis factor α agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:13-20.
22. Gómez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R29.
23. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:507-13.
24. Rendas-Baum R, Bayliss M, Kosinski M, Raju A, Zwillich SH, Wallenstein GV, et al. Measuring the effect of therapy in rheumatoid arthritis clinical trials from the patient's perspective. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1391-403.
25. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374:210-21.
26. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet.* 2016;388:2763-74.
27. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.
28. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114-23.
29. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodríguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1708-14.
30. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sánchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1516-23.
31. Fleischmann R, Van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:277-90.
32. Van Vollenhoven RF. Small molecular compounds in development for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:391-7.
33. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:451-60.
34. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludovic C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;374:1243-52.
35. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1303-8.
36. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis.* 2016;19:1103-11.
37. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Moller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:387-93.
38. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM. Rituximab or a second anti-tumour necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumour necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1108-15.
39. 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;71:997-9.
40. Gómez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Roselló R, Sanmartí R, Romero AB. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1861-4.
41. 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).* 2015;54:1337.
42. Torrente-Segarra V, Acosta PA, Morla R, Ruiz JM, Clavaguera T, Figuls R, et al. VARIAR Study: Assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumour necrosis factor α antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor α antagonist. *Reumatol Clin.* 2016;12:319-22.
43. Harrold LR, Reed GW, Magner R, Shewade A, John A, Greenberg JD, et al. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumour necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:256.
44. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Solomon DH, Hochberg MC, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:430-6.
45. Harrold LR, Reed GW, Solomon DH, Curtis JR, Liu M, Greenberg JD, et al. Comparative effectiveness of abatacept versus tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with prior TNF exposure in the US Corrona registry. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:280.
46. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VM, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:979-84.
47. Manders SH, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJ, Hartkamp A, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNF treatment after previous failure with TNF treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:134.
48. Chastek B, Becker LK, Chen CI, Mahajan P, Curtis JR. Outcomes of tumor necrosis factor inhibitor cycling versus switching to a disease-modifying anti-rheumatic drug with a new mechanism of action among patients with rheumatoid arthritis. *J Med Econ.* 2017;20:464-73.
49. Bonafede MM, Curtis JR, McMorrow D, Mahajan P, Chen CI. Treatment effectiveness and treatment patterns among rheumatoid arthritis patients after switching from a tumor necrosis factor inhibitor to another medication. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:707-15.
50. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, 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: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316:1172-80.
51. Van Vollenhoven RF. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:849-51.
52. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:165-78.
53. Garcés S, Antunes M, Benito-García E, Da Silva JC, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1138-43.