

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

Rituximab en AR

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: MabThera[®]
Presentaciones: E/1 vial 500mg/ 50 ml
Laboratorio: Roche
Precio adquisición: PVL+IVA: 1296.88 €
Grupo Terapéutico: L01X/C02:Agentes antineoplásicos/Otros Citostáticos: anticuerpos monoclonales

2.- Solicitud:

Dr. Eduardo Collantes Jefe Sº Reumatología
Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

En combinación con Metotrexate, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa severa que hayan presentado respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos de la enfermedad, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral.

Mecanismo de acción.

Rituximab reconoce el antígeno proteico CD20, presente en la superficie de los linfocitos B maduros e inmaduros (no está presente en las células progenitoras). Dicha unión desencadena la lisis de los linfocitos B por una respuesta humoral (mediada por el complemento), celular (por medio de granulocitos, macrófagos o células NK), o por inducción de la apoptosis. Se piensa que estas células tienen un papel importante en la patogénesis de la artritis reumatoide, que son fuente de diversos factores reumatoides y de anticuerpos que contribuyen a la formación de inmunocomplejos y a la activación de la cadena del complemento en las articulaciones afectadas.

Posología

La administración de Rituximab consiste en un ciclo compuesto de una primera dosis de 1g en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde de una segunda dosis en perfusión de 1g. Se debe administrar siempre con premedicación consistente en un antipirético y un antihistamínico. También es necesario 100mg de metilprednisolona IV 30 minutos antes de Rituximab para reducir la frecuencia y la intensidad de las reacciones agudas a la perfusión.

No está recomendado su uso en niños. En ancianos no se requiere ajustar la dosis.

Farmacocinética.

Tras administrar dos perfusiones intravenosas de Rituximab 1g, con un intervalo de dos semanas, la semivida terminal media fue de 20.8 días (8.58-35.9); el aclaramiento sistémico, 0.23L/día (0.091-0.67) y el volumen de distribución medio en equilibrio, 4.6L (1.7-7.51).

El análisis farmacocinético poblacional reveló que la superficie corporal y el sexo eran las covariables más importantes que justificaban la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Después de ajustar la superficie corporal, los varones mostraron un volumen de distribución mayor y un aclaramiento más rápido que las mujeres. Las diferencias de sexo en la farmacocinética no son consideradas clínicamente relevantes y no exigen ningún ajuste posológico.

4.- Evaluación de la eficacia

4.1.- Justificación de la solicitud

Existe evidencia que apoya el uso secuencial de antiTNF tras mala respuesta a uno de ellos a través de estudios de cohortes. Rituximab ha presentado esta misma evidencia de rescate ante fracaso por un antiTNF a través de ensayos clínicos. La mayor solidez de esta evidencia puede contrarrestarse con el mayor conocimiento que hay de los otros antiTNF por su utilización en la práctica clínica habitual. En consecuencia merece la pena evaluar esta evidencia para protocolizar todas las alternativas terapéuticas existentes hasta el momento

4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

Se dispone del informe EPAR de la EMEA (Jun 2006) y del informe CEDER de la FDA (Feb 2006). En los mismos se describen 3 ensayos pivotaes. Dos son de fase II (Estudio WA 16291 y Estudio 17043) y uno ensayo fase III (Estudio WA 17042). Se describen también dos ensayos de "extensión", el estudio WA 16855 (prolongación de los estudios fase II) y el Estudio WA17531 (prolongación del estudio fase III).

Los tres ensayos pivotaes comparan el fármaco evaluado con placebo en pacientes que no han respondido a terapia inicial con otros fármacos:

-El Ensayo REFLEX incluye pacientes que no han respondido a otros antiTNF

-El Ensayo DANCER incluye pacientes que no han respondido a otros anti TNF (28-33% de los pacientes) o a FAME

-El Ensayo Edwards incluye pacientes que no han respondido a FAME

No hay ensayos clínicos comparativos directos con otros antiTNF, ni en primera elección ni como terapia de rescate. El nº ensayos clínicos considerados para realizar la evaluación son los tres ensayos pivotaes y los estudios de prolongación, pero para la posición que a priori puede tener el fármaco en la terapéutica, nos basaremos en los resultados del estudio Reflex, por su mayor aplicabilidad.

Resultados de los ensayos clínicos

La mejoría de la enfermedad en estos ensayos clínicos se evaluó de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology (ACR)*, estableciendo como endpoint principal, una respuesta ACR20 a las 24 semanas. El ensayo Edwards la variable principal el ACR50. Como endpoints secundarios se determinan las respuestas ACR50 y ACR70 y otros como DAS28, EULAR, FACIT-F, HAQ, DI, SF36, Puntuación Sharp radiográficas.

Estudio REFLEX (Estudio Fase III WA 17042) :

Cohen Sb et al: Arthritis Reum 2006; 54,9: 2793-2806

Estudia la eficacia y seguridad de Rituximab + Metotrexate versus Placebo + Metotrexate.

Tipo de análisis: ITT.

Resultados a las 24 semanas

Variable	Rituximab (n=298)	Placebo (n=201)	RAR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Resultado principal -ACR20	51%	18%	33% (25-41)	<0.0001	3 (2.5-4.0)
Resultado secundario -ACR50	27%	5%	22% (16-28)	<0.0001	4.5 (3.6-6.2)
-ACR70	12%	1%	11% (7-15)	<0.0001	9.1 (6.7-14.2)
EULAR (Mod/bueno)	65%	22%	43% (35-51)	<0.0001	2.3 (2.0-2.8)
Subgrupos:					
FR+	54%	19%	35%	<0.0001	2.8
FR -	41%	12%	29%	<0.0009	3.4

Nota: En el protocolo se contempla que a las 16 sem y en caso de no respuesta, se produce un rescate con Rituximab en los pacientes que reciben placebo. En el ITT estos pacientes fueron considerados no respondedores. Las pérdidas por este motivo fueron muy altas en el grupo placebo (47.4%), frente a un 18.8% en Rituximab

Otros resultados fueron:

Individual parameter of the ACR improvement criteria	Placebo plus MTX (n = 201)	Rituximab plus MTX (n = 298)	P
Swollen joint count (66 joints assessed)	-2.6 ± 10.4	-10.4 ± 13.0	<0.0001
Tender joint count (68 joints assessed)	-2.7 ± 15.5	-14.4 ± 17.5	<0.0001
Patient's global assessment of disease activity, mm (0-100-mm VAS)	-5.3 ± 22.9	-26.0 ± 30.0	0.0048
Physician's global assessment of disease activity, mm (0-100-mm VAS)	-6.2 ± 27.1	-29.5 ± 27.4	<0.0001
Health Assessment Questionnaire Disability Index	-0.1 ± 0.5	-0.4 ± 0.6	<0.0001
Patient's assessment of pain, mm (0-100-mm VAS)	-2.5 ± 23.3	-23.4 ± 29.4	0.0045
C-reactive protein, mg/dl	0.0 ± 3.6	-2.1 ± 3.5	<0.0001
Erythrocyte sedimentation rate, mm/hour	-4.1 ± 25.1	-18.5 ± 22.6	<0.0001

* For all individual parameters of the American College of Rheumatology (ACR) improvement criteria, a negative change represents improvement. Differences between groups were assessed using analysis of covariance models, with the baseline parameter of interest, rheumatoid factor, and geographic region (US versus non-US) as covariates. Values are the mean ± SD change from baseline. ITT = intent-to-treat; MTX = methotrexate; VAS = visual analog scale.

End point	Placebo plus MTX (n = 177)	Rituximab plus MTX (n = 268)	P
Total Genant-modified Sharp radiographic score	1.2 ± 3.3	0.6 ± 1.9	0.169
Total joint space narrowing score	0.5 ± 1.5	0.2 ± 0.8	0.016
Total erosion score	0.3 ± 2.0	0.4 ± 1.3	0.236
No worsening of erosions, no. (%) of patients	106 (60)	176 (66)	0.148

* A total of 24 patients receiving placebo and 30 patients receiving rituximab were missing radiographs at week 24. Except where indicated otherwise, values are the mean ± SD change from baseline (screening). MTX = methotrexate.

El estudio concluye que un único curso de Rituximab con Metotrexate produce una mejoría significativa y clínica en pacientes con RA activa de larga duración que han tenido una respuesta inadecuada a 1 o más terapias previas con algún anti-TNF.

Resultados a las 48 semanas					
Ref: Cohen EULAR 2006; Ref: London New Drugs Group: Rituximab for rheumatoid arthritis. APC/DTC Briefing Document. Set 2006					
Variable evaluada en el estudio	Trat Rituximab (114/308 pac)	Trat Placebo (24/209 pac)	RAR (IC 95%)* Diferencia Riesgo Absoluto *	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal -ACR 20	51%	33%	33%	S	3 (2,5-4,0)
Resultados secundarios de interés -ACR 50	34%	8%	26%	s	3,8 (5,6-8,3)
-ACR 70	14%	4%	10%	?	-

Al no haber comparaciones directas entre los antiTNF y Rituximab, sólo podemos hacer comparaciones indirectas para un posicionamiento:

En pacientes no tratados con antiTNF, los resultados de los estudios comparativos presentan unos datos superponibles, teniendo en cuenta los IC95% de RAR y NNT, lo que sugiere una equivalencia terapéutica.

Sin embargo, en el escenario del fracaso a un antiTNF no tenemos ensayos clínicos similares al Reflex, aunque algunos estudios pueden indicar resultados parecidos:

-Haraoui B 2004. Rescate con Etanercept sin grupo control n= 22 . A las 12 semanas, 64% para ACR20.

-Nikas SS 2006. Rescate con Adalimumab n=24. A los 12 meses, 75% de control para ACR20. El control son pacientes que no han recibido antiTNF, resultados similares 76% para ACR20

- Opiniones de expertos

- Un panel de consenso sobre uso de rituximab en artritis reumatoide (Smolen et al., Ann Rheum Dis, Nov 2006), presenta este fármaco como alternativa en pacientes con AR que no responden a un anti-TNF. Menciona que su uso está contraindicado en pacientes con infección activa severa e insuficiencia cardíaca severa. Se recomienda análisis de posible infección por virus de hepatitis B, pues rituximab ha causado hepatitis fulminantes en pacientes con infección latente por VHB. El análisis de VHC quedaría a criterio del facultativo. Puede considerarse la vacunación frente a VHB, pneumococo y gripe antes de la administración de rituximab. Aunque la dosis estándar es 1000 mg x 2, dos dosis de 500 mg también han demostrado ser efectivas en el tratamiento de la AR.
- Un consenso sobre uso de agentes biológicos (Furst et al., Ann Rheum Dis, Nov 2006) considera que no hay evidencias para preferir un anti-TNF sobre otro como tratamiento inicial de AR. En caso de fracaso, no se dispone por el momento de ensayos clínicos bien controlados que establezcan la eficacia de un segundo anti-TNF. Los estudios disponibles muestran que el fallo del tratamiento con un anti-TNF no conlleva el fallo de un segundo tratamiento.
- Una revisión sobre el cambio de un anti-TNF a otro (Keystone EC, 2006) menciona 19 estudios sobre el particular, ninguno de los cuales es un ensayo clínico aleatorizado. Los datos disponibles muestran que el cambio de anti-TNF cuando ha fallado el primero puede dar buenos resultados. Obtener una respuesta adecuada parece ser más frecuente cuando ha habido una respuesta inicial al primer anti-TNF, y también cuando se cambia de un anticuerpo (adalimumab, infliximab) a etanercept –o viceversa– que cuando se cambia un anticuerpo por otro. En cualquier caso, serían necesarios ensayos clínicos aleatorizados para comprobar y cuantificar dichos efectos, eliminando el sesgo de regresión a la media.

5. Evaluación de la seguridad

La eficacia clínica de Rituximab, en combinación con el metotrexato, se investigó en tres ensayos clínicos doble ciego y controlado (uno de fase III y dos de fase II) en pacientes con artritis reumatoide. Más de 1000 pacientes recibieron, al menos, un ciclo de tratamiento y fueron vigilados durante períodos que oscilaron desde 6 meses hasta más de 3 años; casi 600 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamientos durante el período de seguimiento.

La tabla siguiente enumera las reacciones comunicadas en al menos un 1% de pacientes y más frecuentemente por pacientes que habían recibido al menos una perfusión de Rituximab, frente a pacientes que habían recibido placebo en fase III y la población combinada incluida en fase II.

Las reacciones adversas más frecuentes que se atribuyeron a la administración de 2x1000 mg de Rituximab, en los estudios de las fases II y III consistieron en reacciones agudas a la perfusión. Las reacciones a la perfusión se dieron en el 15 % de los pacientes después de la primera perfusión de Rituximab y en el 5 % de los pacientes con placebo. Las reacciones a la perfusión descendieron hasta un 2 % después de la segunda perfusión, tanto en los grupos de Rituximab como de placebo.

Los datos actuales no sugieren un incremento de neoplasias, aunque hay estudios a más largo plazo.

	Población agrupada de los estudios de la fase II		Población del estudio de la fase III	
	N = 189 n (%)	N = 232 n (%)	N = 209 n (%)	N = 308 n (%)
Reacciones agudas a la perfusión*				
Hipertensión	10(5%)	22(9%)	11(5%)	21(7%)
Náuseas	14(7%)	19(8%)	5(2%)	22(7%)
Erupción	6 (3%)	18 (8%)	9 (4%)	17 (6%)
Fiebre	1(<1%)	12 (5%)	7 (3%)	15 (5%)
Prurito	1 (<1%)	14 (6%)	4 (2%)	12 (4%)
Urticaria	0	2 (<1%)	3 (1%)	10 (3%)
Rinitis	2 (1%)	6 (3%)	4 (2%)	8 (3%)
Irritación faríngea	0	5 (2%)	0	6 (2%)
Sofocos de calor	4 (2%)	2 (<1%)	0	6 (2%)
Hipotensión	11 (6%)	10 (4%)	1 (<1%)	5 (2%)
Escalofríos	3 (2%)	13 (6%)	6 (3%)	3 (<1%)
Infecciones e infestaciones				
Cualquier infección	56 (30%)	85 (37%)	78 (37%)	127 (41%)
Infecciones tracto urinario	8 (4%)	14 (6%)	17 (8%)	15 (5%)
Infección tracto respiratorio superior	28 (15%)	31 (13%)	26 (12%)	48 (16%)
Infección tracto respiratorio inferior /neumonía	10 (5%)	9 (4%)	5 (2%)	8 (3%)
Trastornos generales				
Astenia	0	3 (1%)	1 (<1%)	6 (2%)
Trastornos gastrointestinales				
Dispepsia	3 (2%)	9 (4%)	0	7 (2%)
Epigastralgia	3 (2%)	7 (3%)	1 (<1%)	4 (1%)
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Hipercolesterolemia	1 (<1%)	3 (1%)	0	6 (2%)
Trastornos musculoesqueléticos				
Artralgias/dolores musculoesqueléticos	8 (4%)	18 (7%)	6 (3%)	17 (7%)
Calambres musculares	0	1 (<1%)	2 (1%)	7 (2%)
Artrosis	1 (<1%)	4 (2%)	0	6 (2%)
Sistema nervioso				
Parestesias	2 (1%)	4 (2%)	1 (<1%)	8 (3%)
Migraña	0	4 (2%)	2 (1%)	5 (2%)

* Reacciones sucedidas en las primeras 24 horas de la perfusión.

Además de los episodios tabulados más arriba, otras reacciones médicamente significativas notificadas con escasa frecuencia entre la población tratada con rituximab y potencialmente relacionadas con el tratamiento fueron éstas:

Trastornos generales:

Trastornos respiratorios:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Trastornos inmunitarios:

Edema generalizado

Broncoespasmo, sibilancias, edema de laringe

edema angioneurótico, prurito generalizado

Anafilaxia, reacción anafilactoide.

Reacciones a la infusión

La tolerabilidad y seguridad de rituximab han sido bien descritas en los ensayos clínicos en pacientes con AR y artículos de revisión sobre tratamiento de linfoma no Hodgkin. Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones a la infusión (30-35% a pesar del tratamiento concomitante con corticoides). Con la segunda infusión aparecen menos reacciones. Suelen ser leves o moderadas, pero pueden requerir una intervención terapéutica adicional (paracetamol, antihistamínicos, broncodilatadores y en algunos casos corticoides).

Las reacciones severas son raras. Su frecuencia se reduce con el uso de corticoides IV, y raramente es necesario abandonar el tratamiento por esta causa. Se produjo hiperuricemia (grado 3/4) en 143/950 (15%) pacientes; la mayor parte de estas reacciones ocurrió tras la perfusión del 1º y/o del 15º días. La hiperuricemia no se asocio a ningún síntoma clínico y ningún enfermo presentó evidencias de enfermedad renal.

Infecciones

No hay datos que sugieran un riesgo aumentado de infecciones oportunistas, incluyendo tuberculosis, con la excepción de individuos con infección por HIV.

Neutropenia

En los datos de utilización en hematología, figura hasta un 8% de pacientes tratados con Rituximab en monoterapia y combinación que la desarrollaron después de un año, requiriendo en algunos pacientes tratamiento con estimulantes de colonias

Anticuerpos HACAs

En total, 96/1039 (9,2 %) pacientes con artritis reumatoide dieron un resultado positivo de HACA en los análisis clínicos efectuados después del tratamiento con Rituximab. La aparición de HACA no se asoció a ningún deterioro clínico ni aumentó el riesgo de reacciones con las perfusiones posteriores en la mayoría de estos pacientes. La presencia de los HACA puede estar asociada con un empeoramiento en la perfusión o con reacciones alérgicas después de la segunda perfusión de los ciclos siguientes. Además, en un caso con HACA, ha sido observado fallo en la depleción de células B después de recibir más ciclos de tratamiento.

6.- Area económica

Para la indicación autorizada y solicitada no tenemos estudios comparativos directos entre Rituximab y el resto de antiTNF ni tampoco hay posibilidad de hacer comparaciones indirectas, ya que los antiTNF no poseen ensayos clínicos publicados como rescate a fracaso a un primer antiTNF.

En consecuencia evaluaremos el coste en general y una revisión londinense del NHS que recoge un modelo de coste-efectividad.

FARMACO	Posología	Coste/tratamiento año/paciente HURS			
Rituximab	1g d1 y 15	5187 € (10375.04 € si 2ª admon)			
Infliximab	3mg/kg sem 0,2,6 y cada 8 sem	1 año		2 año	
		<67kg	>67kg	<67kg	>67kg
		8896.88 €	13345.36 €	7784.77 €	11677.19 €
Etanercept	50mg/sem	12806.41 €			
Adalimumab	40mg/2 sem	13640.87 €			

■ Una revisión londinense del NHS recoge un modelo de coste-efectividad. Según este estudio, la introducción de rituximab como alternativa adicional genera un coste directo de 5.774 libras (8.542 €) a lo largo de la vida de cada paciente. Eso supone 12.300 libras (18.450€) por QALY (año de vida ajustado por calidad). Asumiendo que rituximab sustituyera a etanercept como agente biológico en segunda línea, supondría un ahorro en costes médicos directos de unas 13.000 libras (unos 19.500 €) a lo largo de la vida de cada paciente.

Según dicha evaluación (NHS), podría esperarse que añadir rituximab al arsenal de productos biológicos para AR que no responden al primer anti-TNF produjera un aumento de la supervivencia con un incremento muy pequeño de los costes sanitarios por paciente. Esto se debe al bajo coste medio anual de rituximab comparado con los anti-TNF.

El coste de un ciclo de rituximab, si se espera una eficacia mínima de 24 semanas, es menor que el coste de los anti-TNF. Incluso si se administrase un segundo ciclo a partir de las 24 semanas (no aprobado en ficha técnica), el coste sería aún inferior.

Drug	Dose	Cost-effectiveness model costs ¹⁹	Average annual drug costs based on 75kg patient ²⁰
Adalimumab (Humira®)	40mg s.c. on alternate weeks, given with oral MTX. Can be increased to weekly if on monotherapy. Discontinue if no response after 12 weeks. Cost per 40mg syringe = £357.50		£9,295
Etanercept (Enbrel)	25mg twice weekly or 50mg once weekly s.c. given with or without oral MTX. Cost per 50mg vial = £178.75	£10,279	£9,295
Infliximab (Remicade®)	3mg/kg iv infusion repeated 2 weeks and 6 weeks after the initial infusion, then every 8 weeks, with oral MTX. Cost per 1000mg vial = £419.62	£8,542	£8,812
Rituximab (MabThera®)	2x1000mg iv infusion given on days 1 and 15 only, with oral MTX. Cost per 50mg vial = £ 873.15	£5,834	£4,657

Coste efectividad en libras por QALY. 1 libra equivale a 1,48 €.

7.- Conclusiones

- Rituximab es un nuevo fármaco aprobado para la artritis reumatoide activa severa que haya presentado respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos de la enfermedad, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral.
- La eficacia y seguridad de Rituximab en esta indicación se ha evaluado principalmente a través del ensayo REFLEX, que incluye pacientes que no han respondido a otros antiTNF, y parcialmente por el ensayo DANCER, que incluye pacientes que no han respondido a otros antiTNF (28-33% de los pacientes) o a FAME. Los resultados son positivos hacia una única administración de Rituximab en eficacia y seguridad, frente a placebo y a las 24 semanas, y similares a los conseguidos con otros antiTNF al actuar de rescate, aunque no hay ensayos clínicos comparativos directos con otros antiTNF, ni en primera elección ni como terapia de rescate.
- En seguridad, su uso está contraindicado en pacientes con infección activa severa e insuficiencia cardíaca severa. Se recomienda análisis de posible infección por virus de hepatitis B, pues rituximab ha causado hepatitis fulminantes en pacientes con infección latente por VHB. El análisis de VHC quedaría a criterio del facultativo. Puede considerarse la vacunación frente a VHB, pneumococo y gripe antes de la administración de rituximab. No se han descrito problemas relacionados con tuberculosis, principal inconveniente de seguridad de los antiTNF
- Respecto al coste, parece posicionarse como una opción eficiente.
- La CFT propone la siguiente estrategia:
 1. Establecer equivalencia terapéutica entre Infliximab, Etanercept y Adalimumab como primera elección en pacientes naive, donde no exista una clara sugerencia hacia alguno de los mismos por sus diferencias en la administración
 2. Posicionar a Rituximab como segundo agente de rescate (3ª línea)
 3. En función de aparición de nuevas evidencias podría modificarse este esquema

8.- Bibliografía

- Puigventós FJ, Ginés J, Ramos R, Alegre EJ y Cárdenas M. Curso Taller de Evaluación de Medicamentos. Rituximab en Artritis Reumatoide.
- McGahan L, Mierzwinski-Urban M, Keating T. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa, ON, Canada. Rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review to meet policy maker needs. The 28th Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making (October 15-18, 2006). Disponible en: <http://smdm.confex.com/smdm/2006ma/techprogram/P3029.HTM> [consultado el 6.12.2006].
- Rituximab for rheumatoid arthritis. National electronic Library for Medicines (4/09/2006). Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk> [consultado el 6.12.2006].
- Palylyk-Colwell E., McGahan L. *Rituximab for rheumatoid arthritis* [Issues in emerging health technologies issue 89]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/E0001_rituximab_cetap_e.pdf [consultado el 6.12.2006].
- Scottish Medicines Consortium. Rituximab 100mg/10ml, 500mg/50ml ml solution for intravenous infusion (MabThera) (No. 323/06). Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/rituximab%20solution%20for%20intravenous%20infusion%20\(323-6\).pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/rituximab%20solution%20for%20intravenous%20infusion%20(323-6).pdf)
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Final Appraisal Determination, 27.11.2006. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
- Smolen JS, Emery P, Keystone EC, Breedveld F, Betteridge N, Burmester G, et al. Consensus Statement on the Use of Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 Nov 15; [Epub ahead of print]. Resumen en: Guidelines Issued for Rituximab Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Medscape Medical News*, 21.11.2006. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/548118> [consultado el 6.12.2006].
- Estudio REFLEX (Estudio Fase III WA 17042) : Cohen Sb et a: Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Reum* 2006; 54,9: 2793-2806
- Estudio DANCER (Estudio 17043 Fase IIb): Emery P et al: The efficacy and safety of Rituximab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment. *Arthritis Reum* 2006; 54,3: 1390-1400
- Estudio (WA 16291 Fase IIa): Edwards JCW et al: Efficacy of B-cell-targeted therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Eng J Med* 2004; 350, 25: 2572-2581
- Higashida J et al: Safety and efficacy of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease Modifying Antirheumatic Drugs and Anti tumor necrosis factor-alfa treatment. *J Rheumatol* 2005; 32: 2109-15.
- Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, Lehane PB, Agarwal S. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1505-13. Epub 2006 Oct 24.
- Emery P, Fleischmann R, Martin Mola E, Schechtman J, van Vollenhoven RF, Alloway J et al. THU0240. Prolonged efficacy of rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: 1 year follow-up of a subset of patients receiving a single course in a controlled trial (DANCERtrial). *EULAR 2006, Amsterdam, The Netherlands*. 21-24 June.: 2006
- Cohen S, Emery P, Greenwald M, Dougados M, Furie R, Burmester GR et al. THU0220. Prolonged efficacy of rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to one or more TNF inhibitors: 1-year follow-up of a subset of patients receiving a single course in a controlled trial (REFLEX study). *EULAR 2006, Amsterdam, The Netherlands*. 21-24 June.: 2006
- Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Chubick A, Dougados M, Baldassare AR et al. FRI0125. Long-term efficacy and safety of a repeat treatment course of rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors. *EULAR 2006, Amsterdam, The Netherlands*. 21-24 June.: 2006
- Glare J et al Meta-analysis: serious adverse effects of anti-TNF therapies *JAMA* 2006; 295: 2275-85