

Aspectos farmacoeconómicos del tratamiento de la artritis reumatoide con infliximab. Importancia del tratamiento precoz

J. Gratacós Masmitjà

Servicio de Reumatología. Hospital Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

Infliximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea de forma selectiva el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Su eficacia y su seguridad han sido demostradas en los ensayos clínicos realizados en artritis reumatoide¹⁻⁴, espondilitis anquilosante⁵, enfermedad de Crohn^{6,7} y enfermedad de Crohn fistulizante^{8,9}, así como en los ensayos clínicos realizados en otras enfermedades inflamatorias mediadas por mecanismos inmunes como la artritis psoriásica¹⁰ y la psoriasis¹¹. En el estudio ATTRACT¹⁻³, el infliximab asociado a metotrexato demostró ser un tratamiento significativamente más eficaz que el metotrexato solo, y todo ello con un buen perfil de seguridad a 2 años. En dicho estudio, el 50% de los pacientes alcanzaron una respuesta del American College of Rheumatology (ACR) 20, y el 28% de los pacientes, un ACR 50. El tratamiento consiguió además reducir la discapacidad física de los pacientes valorada por el Health Assessment Questionnaire (HAQ) en 4 décimas, cifra ésta muy por encima de las 2 décimas que se considera clínicamente significativo, así como detener la progresión del daño articular valorada por el índice radiológico de Sharp modificado por Van der Heijde (vdH-sm)¹². Estos resultados de eficacia se han confirmado con la experiencia post-marketing en el estudio BIOBADASER¹³, en el que la tasa de retirada anual de infliximab es inferior al 10% (siendo sólo de un 30% los casos por ineficacia). En el BIOBADESER¹³ y en los datos de post-marketing de los que dispone el laboratorio¹⁴, se han podido comprobar, además, los excelentes datos de seguridad apuntados por los ensayos terapéuticos. En este sentido, sólo un 10% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con infliximab presentaron algún acontecimiento adverso grave, de los cuales el 80% de ellos fueron in-

fecciones. En cuanto a las infecciones por tuberculosis, que al inicio de la introducción en España del tratamiento con infliximab constituyeron un potencial problema sanitario, desde la aplicación de las medidas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis latente por la Agencia Española del Medicamento a partir de 2001, su tasa de incidencia se ha reducido drásticamente, y desde entonces sólo ha aparecido un caso. Finalmente, citar que la tasa de mortalidad acumulada desde la introducción mundial de esta terapia en 1998 se ha situado en 86 casos/100.000 pacientes/año¹⁴.

De lo expuesto anteriormente se deduce, sin duda ninguna, que la terapia combinada de infliximab y metotrexato es eficaz y segura en el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Sin embargo, quedan aún diversas cuestiones importantes pendientes de resolver. Se trata, sin duda, de un tratamiento más caro que los FAME convencionales usados para el tratamiento de la artritis reumatoide. Por tanto, ¿este incremento de coste es asumible por la sociedad española? En resumen, ¿la terapia combinada con infliximab y metotrexato es coste-efectiva comparada con los FAME convencionales en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide en España? Existen actualmente en nuestro país otras dos alternativas de terapias anti-TNF comercializadas: el etanercept (Embrel®) y el adalimumab (Humira®), todas ellas con eficacia probada y con características farmacológicas y costes diferentes del infliximab. ¿La combinación de infliximab más metotrexato es una terapia anti-TNF más cara que las otras alternativas disponibles? La artritis reumatoide es un reumatismo crónico con altas tasas de morbilidad. Cada vez parece más claro que la instauración de un tratamiento eficaz de forma precoz es esencial y puede cambiar el curso evolutivo de la enfermedad a la vez que reducir de forma significativa los costes socioeconómicos¹⁵. ¿La combinación infliximab más metotrexato es una alternativa terapéutica más eficaz que los FAME convencionales en el tratamiento de la artritis reumatoide de reciente inicio?

Correspondencia: Dr. J. Gratacós Masmitjà.
Servicio de Reumatología. Hospital Parc Taulí.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: jgratacos@cspt.es

¿La terapia combinada con infliximab más metotrexato es coste-efectiva comparada con los FAME convencionales en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide en España?

Dado que los recursos sanitarios son limitados, no estamos precisamente delante de una cuestión insignificante. Los estudios farmacoeconómicos sirven para valorar lo que cuesta obtener una determinada mejoría en la salud de unos enfermos con la introducción de un nuevo tratamiento. Concretamente, los estudios de coste-efectividad sirven para establecer el incremento de costes que comporta la mejoría de salud obtenida por los pacientes tras la introducción de un nuevo tratamiento, más caro, pero supuestamente más eficaz, que los tratamientos previamente existentes. Los resultados de estos estudios suelen darse en euros (costes), por unidades de salud, que suelen expresarse en años de vida ganados ajustados por calidad de vida (AVAC). De forma convencional se asume en España que un tratamiento nuevo es coste-efectivo, respecto a una alternativa preexistente, si el coste incremental de esta nueva alternativa terapéutica es igual o inferior a 30.000 euros por AVAC¹⁶.

Para intentar responder a la cuestión planteada inicialmente sobre si el infliximab más metotrexato era coste-efectivo con respecto al metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide en España, se ha diseñado un estudio de coste-efectividad adaptando el modelo estadístico de Markov (modelo ampliamente aceptado y validado para evaluar los costes en el tratamiento de procesos crónicos) previamente utilizado por Wong et al¹⁷ en la población de artritis reumatoide en Estados Unidos, a la población con artritis reumatoide en España. El modelo se desarrolló con un horizonte temporal de toda la vida (proyectando teóricamente los datos a toda la vida esperada de los pacientes con artritis reumatoide). En la tabla 1 se especifican los datos

utilizados para desarrollar el estudio de coste-efectividad y las fuentes de donde se han obtenido. Es de destacar que las características clínico-demográficas de los pacientes con artritis reumatoide en España, así como el consumo de recursos sociosanitarios que los pacientes gastan dependiendo de la gravedad y discapacidad de la enfermedad (valorada por HAQ), se ha obtenido de una revisión aleatoria de más de 100 historias clínicas de pacientes con artritis reumatoide visitados en diferentes hospitales de la geografía española.

Los resultados preliminares de este estudio aceptados en el congreso EULAR de Berlín 2004¹⁸ mostraron que la población española con artritis reumatoide en un 77% de casos son mujeres con una edad media de 57,8 años. La media de duración de la artritis reumatoide fue de 10 años, y el peso medio, de 68,8 kg por paciente. El coste incremental de la alternativa infliximab más metotrexato frente a metotrexato solo, teniendo en cuenta sólo los costes directos y aplicando un descuento del 3% anual (descuento habitualmente aceptado para resultados diferidos en el tiempo), fue de 30.189 euros por 1,1 AVAC. Ello representa un coste incremental de 27.600 euros por AVAC. Si en el análisis introducimos los costes indirectos en una proporción equitativa de 1/1 respecto a los costes directos, según se desprende de los datos más aceptados en la literatura^{19,20}, el coste incremental fue de 16.514 euros por 1,1 AVAC, lo que corresponde a 14.500 euros por AVAC. Todas estas cifras se sitúan por debajo de los 30.000 euros por AVAC, hecho que demuestra por primera vez en España que una terapia anti-TNF, concretamente infliximab más metotrexato, es coste-efectiva en el tratamiento de la artritis reumatoide. Además, si comparamos estos resultados con los obtenidos en otros tratamientos, infliximab más metotrexato no resulta relativamente más caro que otras alternativas terapéuticas habitualmente aceptadas en diferentes enfermedades¹⁷. Finalmente se procedió a un análisis de sensibilidad, escogiendo

TABLA 1. Datos necesarios para la elaboración del estudio farmacoeconómico de coste-eficacia entre infliximab más metotrexato comparado con metotrexato solo (como modelo de fármaco modificador de enfermedad clásico)

Datos obtenidos	Fuente	Cita bibliográfica
Historia natural de la artritis reumatoide	Base de datos ARAMIS	24
Influencia del tratamiento con infliximab + metotrexato en la actividad y discapacidad (HAQ) de la artritis reumatoide	Estudios ATTRACT	1,2
Efectos adversos. Tasa de abandonos	BIOBADASER	13
Características clínicas, demográficas y consumo de recursos sociosanitarios de las artritis reumatoides en España	Revisión historias clínicas de artritis reumatoide ^a	
Valoración de la calidad de vida (utilidades)	EAV (0-100 mm) obtenida de la revisión de historias clínicas de artritis reumatoide ^b	
Valor relativo (%) de los costes indirectos	Revisión de la bibliografía	19,20
Valor monetario (euros) de los costes sociosanitarios	Base de datos SOIKOS	

^aRevisión de 138 historias clínicas de pacientes con artritis reumatoide escogidas aleatoriamente de una muestra de pacientes pertenecientes a múltiples hospitales de la Seguridad Social españoles.

^bEscala analógica visual.

TABLA 2. Valor monetario de los costes directos analizados para comparar los precios de las 3 alternativas terapéuticas anti-TNF comercializadas

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Envase	Vial 100 mg (intravenoso)	Vial 25 mg (subcutáneo)	Vial 50 mg (subcutáneo)
Precio/mg (euros)	5,7121	126,12	504
Coste anual metotrexato (euros)	157		
Coste infusión (euros) ^a	49		

Datos obtenidos de la base de datos SOIKOS.

^aDado que la infusión endovenosa de infliximab tiene una duración aproximada de 4-6 h, el coste por infusión se obtiene de dividir el precio de la utilización del hospital de día durante 24 h por tres.

los valores extremos obtenidos en la revisión clínica de las historias de pacientes con artritis reumatoide, para las siguientes variables: edad (20-70 años), sexo (0-100% mujeres), peso (40-100,5 kg), variación de costes (50-150%) y tasa de descuento anual (0-5%). El resultado en todos los supuestos analizados puso de manifiesto que la combinación infliximab y metotrexato era coste-efectiva respecto a metotrexato en la población española con artritis reumatoide, lo que confirma los resultados del caso tipo y demuestra la robustez del estudio desarrollado. En este sentido, infliximab más metotrexato es la primera terapia anti-TNF que ha demostrado ser en España coste-efectiva en el tratamiento de la artritis reumatoide. Los datos obtenidos deben ayudar a la hora de establecer estrategias socio-sanitarias por parte de los gestores socio-sanitarios, a la vez que refuerzan, a la luz de los datos económicos obtenidos, la indicación terapéutica de tratamiento con infliximab más metotrexato en los pacientes con artritis reumatoide que lo precisen.

¿La combinación de infliximab y metotrexato es una terapia anti-TNF más cara en el tratamiento de la artritis reumatoide que las otras alternativas terapéuticas anti-TNF disponibles?

En este caso estamos también ante una cuestión importante. Actualmente, con la indicación terapéutica aceptada para la artritis reumatoide se hallan comercializados 3 fármacos: infliximab (Remicade[®]), etanercept (Embre[®]) y adalimumab (Humira[®]). Se trata de fármacos muy caros, y la información de que disponemos sobre sus costes suele ser bastante dispar. En este sentido, y para intentar responder a la cuestión planteada como título de este apartado, se ha realizado un estudio con un horizonte temporal de 2 años, analizando y comparando los costes directos de las 3 alternativas terapéuticas disponibles, infliximab (3 mg/kg de peso en infusión intravenosa cada 8 semanas tras la terapia de inducción) más metotrexato; etanercept (25 mg por vía subcutánea 2 veces por semana), y adalimumab (50 mg por vía subcutánea 2 veces al mes), en los siguientes escenarios: *a*) caso tipo (media de la pobla-

ción), obtenido de la revisión de historias clínicas de pacientes con artritis reumatoide (mujer con artritis reumatoide de 68,8 kg); *b*) pacientes con peso superior a 68,8 kg, y *c*) pacientes que por falta de eficacia precisan incrementar las dosis o la frecuencia de las infusiones de infliximab. En este caso el análisis se ha realizado siguiendo la normativa vigente de los consensos con terapias anti-TNF para la artritis reumatoide²⁰, es decir, incrementar la dosis de 3 a 5 mg/kg de peso y/o la frecuencia de las infusiones de cada 8 a cada 6 semanas, ante la constatación de falta de eficacia a partir de la semana 16 de tratamiento (tras la fase de inducción).

Con el análisis de todos estos escenarios se pueden valorar los costes de los diferentes tratamientos en la mayor parte del espectro terapéutico habitualmente observado en la práctica clínica. En la tabla 2 se exponen los costes directos analizados, así como su valor monetario según la base de datos SOIKOS. Es de destacar que el precio farmacéutico de cada una de las alternativas terapéuticas se corresponde en cada caso al precio mínimo vigente para uso hospitalario. Los resultados (tabla 3) ponen de manifiesto que la alternativa metotrexato más infliximab, a dosis de 3 mg/kg cada 8 semanas, resulta sensiblemente de menor coste que las otras 2 alternativas terapéuticas para el caso tipo, y para todos los pacientes hasta 100 kg de peso. La alternativa infliximab más metotrexato a dosis de 3 mg/kg de peso cada 6 semanas es también de menor coste que las otras 2 alternativas terapéuticas para la media de la población con artritis reumatoide (caso tipo), y para todos los individuos de hasta 77 kg de peso. Finalmente, a dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas, infliximab más metotrexato es un tratamiento también de menor coste para la media de población (caso tipo) que las otras 2 alternativas terapéuticas anti-TNF comercializadas, y esto es especialmente significativo después del primer año de tratamiento. El estudio realizado no observó, en ninguno de los escenarios clínicos analizados, diferencias significativas entre las 2 otras opciones estudiadas (etanercept y adalimumab).

En este estudio no se incluyen, sin embargo, variables como costes indirectos o falta de optimización de los viales de infliximab, que podrían modificar los resultados expuestos. En cuanto a los costes in-

TABLA 3. Comparación de costes directos entre infliximab más metotrexato y las otras opciones terapéuticas anti-TNF comercializadas

Escenarios clínicos	Primer año de tratamiento ^a	Tratamiento mantenimiento (2.º año)	Final estudio (1.º + 2.º años)
Caso tipo (68 kg): 3 mg/kg/8 semanas			
Infliximab + metotrexato	9.868	7.441	17.309
Etanercept	13.116	13.116	26.233
Adalimumab	13.104	13.104	26.280
Coste incremental ^b			-7.293 (-28%)
Peso = 100 kg: 3 mg/kg/8 semanas			
Infliximab + metotrexato	14.258	10.732	24.990
Etanercept	13.116	13.116	26.233
Adalimumab	13.104	13.104	26.280
Coste incremental ^b			-1.243 (-4,7%)
Peso = 77 kg: 3 mg/kg/6 semana			
Infliximab + metotrexato	13.834	12.466	26.300
Etanercept	13.116	13.116	26.233
Adalimumab	13.104	13.104	26.280
Coste incremental ^b			67 (0,0002%)
Caso tipo (68 kg): 5 mg/kg/8 semanas			
Infliximab + metotrexato	12.978	12.102	25.080
Etanercept	13.116	13.116	26.233
Adalimumab	13.104	13.104	26.280
Coste incremental ^b			-1.153 (-4%)

Costes monetarios expresados en euros calculados según costes en base de datos SOIKOS.

^aEl primer año de tratamiento incluye para infliximab el período de inducción terapéutica.

^bCoste incremental = infliximab + metotrexato - etanercept y/o adalimumab.

directos, sólo las horas laborales perdidas (por las especiales características del tratamiento con infliximab, de administración intravenosa lenta) podrían diferenciar las 3 alternativas terapéuticas y aconsejar un análisis alternativo de costes. En este sentido cabe destacar, sin embargo, que sólo el 30% de pacientes con artritis reumatoide mantienen un trabajo remunerado²². Finalmente, la falta de hospital de día, o de la posibilidad de tratar simultáneamente a varios pacientes, podría conducir a la no optimización de viales, que tendría importancia en pacientes con artritis reumatoide de más de 70 kg de peso.

¿La combinación infliximab más metotrexato es una alternativa terapéutica más eficaz que el tratamiento con FAME en las artritis reumatoides de reciente inicio?

Para responder esta cuestión se diseñó el estudio ASPIRE (Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of RA of Early Onset). Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado en el que se incluyeron pacientes con artritis reumatoide activa con una duración de la enfermedad de más de 3 meses y menos de 3 años desde el diagnóstico. En el estudio, en el que participaron 125 centros de Norteamérica y de Europa, se incluyeron 1.049 pacientes, lo que lo convierte en el estudio más amplio nunca realizado en artritis reumatoide de inicio.

Los pacientes se aleatorizaron en 3 alternativas terapéuticas: *a*) infliximab, 3 mg/kg + metotrexato; *b*) infliximab, 6 mg/kg + metotrexato, y *c*) placebo + metotrexato en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 se-

manas hasta la semana 46. El tratamiento con metotrexato por vía oral consistió en un escalado rápido de dosis a partir de 7,5 mg/semana hasta alcanzar la dosis de 15 mg/semana en la semana 5 y la dosis de 20 mg/semana en la semana 8. Aunque el estudio hace referencia a artritis reumatoide de reciente inicio, observando las características clínicas y radiológicas de los pacientes incluidos (80% erosiones), probablemente sería más adecuado hablar de artritis reumatoide de corta evolución.

Los objetivos del estudio fueron evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación de infliximab más metotrexato (como terapia de primera línea) comparado con metotrexato solo (como prototipo de FAME con el mejor *ratio* de eficacia/seguridad dentro de este grupo de fármacos), en el tratamiento de la artritis reumatoide de corta evolución en pacientes que no habían recibido metotrexato.

Las variables principales analizadas fueron: *a*) la respuesta clínica valorada por el porcentaje de respuesta del ACR-N (transformación continua de la variable dicotómica de respuesta del ACR)²³, así como respuesta ACR clásica y reducción del índice de DAS (Disease Activity Score); *b*) la discapacidad física valorada por el HAQ, y *c*) el daño estructural determinado por el cambio en la puntuación en el índice radiológico de vdH-sm. Los resultados preliminares presentados en el último congreso europeo de reumatología, celebrado en Lisboa⁴, pueden resumirse en:

1. Mejoría significativa de la respuesta clínica de los grupos en tratamiento con infliximab más metotrexato respecto al metotrexato solo en todas las variables analizadas (tabla 4). Cabe destacar que el 14%

TABLA 4. Valoración de la respuesta clínica y discapacidad entre metotrexato y la terapia combinada de infliximab más metotrexato

Variables analizadas	Metotrexato solo	Infliximab (3 mg/kg) + metotrexato (p frente a metotrexato)	Infliximab (6 mg/kg) + metotrexato (p frente a metotrexato)	Infliximab + metotrexato ^a (p frente a metotrexato)
Respuesta clínica				
ACR-N (%) ^b	26	39 (p < 0,001)	47 (p < 0,001)	44 (p < 0,001)
ACR 20 (%)	54	62 (p = 0,028)	66 (p = 0,001)	
ACR 50 (%)	32	46 (p < 0,001)	50 (p < 0,001)	
ACR 70 (%)	21	33 (p = 0,002)	37 (p < 0,001)	
DAS28	-2,0	-2,7 (p = 0,003)	-3,2 (p < 0,001)	-2,9 (p < 0,001)
Reducción discapacidad				
HAQ	0,750	0,784 (p = 0,03)	0,792 (p < 0,001)	0,784 (p = 0,001)
HAQ relevante (%) ^c	65	76 (p = 0,003)	76 (p = 0,004)	76 (p < 0,001)

^aComparación global de todos los grupos con infliximab respecto al metotrexato solo.

^bPorcentaje de reducción de la respuesta ACR transformada en variable continua.

^cPorcentaje de pacientes con reducción clínicamente significativa del HAQ ($\leq 0,25$).

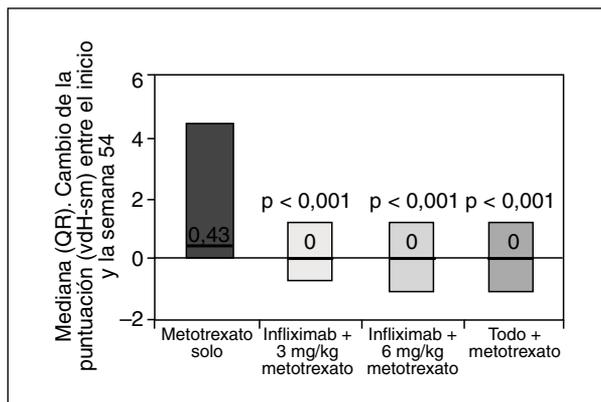


Figura 1. Daño articular valorado por el índice de Sharp modificado por Van der Heijde (vdH-sm) entre el inicio y la semana 54. Datos expresados en mediana e intercuartiles. Tomada de Smolen et al⁸.

de los pacientes tratados con infliximab + metotrexato alcanzó un ACR 90 comparado con sólo un 7% de los pacientes que se trataron con metotrexato (4). 2. Mejoría significativa de la discapacidad de los grupos en tratamiento con infliximab más metotrexato respecto al metotrexato, tanto en valores absolutos como cuando se analizó el porcentaje de individuos con una reducción clínicamente significativa ($\geq 0,25$ del índice del HAQ) de su discapacidad (76% frente al 65%; p < 0,001).

3. Reducción significativa de los grupos en tratamiento con infliximab más metotrexato respecto al metotrexato, de la progresión del daño estructural tanto por lo que hace referencia a las erosiones como al pinzamiento articular (índice de vdH-sm). En este aspecto es de destacar que, a pesar de que la mediana de la progresión en el daño estructural para los pacientes que recibieron sólo metotrexato fue tan sólo de 0,43 en la semana 54, una amplia cohorte de pacientes en este grupo mostró un empeoramiento muy rápido en la destrucción articular que se puede observar cuando se realiza el análisis intercuartil. Estos datos contrastan con lo que suce-

de en los grupos en tratamiento con infliximab más metotrexato y que muestran unas medianas de 0 con unos intercuartiles muy estrechos, lo que apoya no sólo una reducción sino una detención del daño estructural en estos pacientes (fig. 1).

4. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron las infecciones respiratorias, las náuseas, la cefalea, la sinusitis y la faringitis. Las reacciones infusoriales se presentaron en el 18% de los pacientes tratados con infliximab + metotrexato comparado con el 7% en los que sólo recibieron metotrexato; menos del 1% fueron graves. Los acontecimientos adversos graves se observaron en el 14% de los pacientes en los grupos infliximab + metotrexato comparado con el 11% en el grupo metotrexato, y estas diferencias no fueron significativas.

A la vista de estos resultados, los autores concluyen que la combinación de infliximab + metotrexato como fármaco de primera línea en pacientes con artritis reumatoide de corta evolución es más efectiva que el metotrexato solo, ya que fue superior en todas las variables analizadas. El estudio ASPIRE sugiere, además, que la instauración precoz de infliximab más metotrexato reduce significativamente la discapacidad y el daño estructural de los pacientes con artritis reumatoide.

Conclusiones generales

Infliximab más metotrexato constituye una alternativa terapéutica coste-efectiva en el tratamiento de la artritis reumatoide en España. En este sentido, la administración de este tratamiento en pacientes que cumplan criterios para su utilización (consensos de terapias anti-TNF) está plenamente justificada, incluso desde el punto de vista económico. Infliximab más metotrexato no constituye una terapia anti-TNF más cara que las otras opciones terapéuticas disponibles (etanercept, adalimumab). La elección del tipo de terapia anti-TNF dependerá de cada paciente y de una serie de condicionantes (peso, dosis...). En este sentido, sin embargo, infl-

ximab más metotrexato se ha mostrado incluso sensiblemente de menor coste que las otras dos alternativas anti-TNF en un buen número de escenarios clínicos.

El tratamiento con infliximab más metotrexato se ha mostrado más eficaz que el metotrexato, no sólo en el control clínico, sino también en evitar la progresión de la discapacidad y daño articular, en las artritis reumatoides de reciente inicio, y todo ello con unos perfiles de seguridad muy aceptables. La instauración de este tratamiento de forma precoz podría ayudar a modificar la historia natural de la artritis reumatoide.

Bibliografía

1. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden JR, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
2. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld MD, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
3. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:149-55.
4. Smolen J, Emery P, Bathon J, Keystone E, Maini R, Kalden J, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis with Infliximab plus methotrexate or methotrexate alone: preliminary results of the ASPIRE trial. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 1):64.
5. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with Infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
6. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
7. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance of Infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
8. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
9. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
10. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Burmester G, Manger B, Tuntucu Z, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): substantial efficacy on synovitis and psoriatic lesions with or without concomitant DMARD therapy. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl D):90.
11. Gotlieb AB, Li S, Evans R, Menter A. Infliximab in the treatment of psoriasis: results of the first 10 weeks of the phase II trial. 61st Annual Meeting of the American Academy of dermatology, P596. San Francisco, CA, March 2003.
12. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde Method. *J Rheumatol* 2000;27:261-3.
13. BIOBADASER: Estudio prospectivo a largo plazo del tratamiento de enfermedades reumáticas con terapias biológicas. Valoración de la duración del tratamiento en condiciones no experimentales y de la seguridad. Informe 26/06/2003. Disponible en: <http://www.ser.es>
14. 7th Periodic Safety Update Report (PSUR7) submitted to the EMEA for the period ending April 4, 2003.
15. Gabriel SA, Coyle D, Moreland LW. A clinical and economic review of disease modifying antirheumatic drugs. *Pharmacoeconomics* 2001;19:715-28.
16. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002; 16:334-43.
17. Wong J, Singh G, Cavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of Infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2002;113:400-8.
18. Wong JB, Bullina K, Fernández-Sueiro JL, García-Vadillo JA, González-Fernández C, González-Crespo MR, et al. Coste-efectividad de infliximab en pacientes con artritis reumatoide en España. XXX Congreso de la Sociedad Española de Reumatología; 2004, Mayo; Barcelona.
19. McIntosh E. The cost of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:781-90.
20. García Vadillo JA, Castañeda Sanz S, Carrasco Prieto AL, Jimeno Carruez A. Costes económicos de la artritis reumatoide de corta evolución. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:9-11.
21. Comité de expertos de la SER. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con inhibidores del TNF y otros fármacos inductores de remisión en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reum* 2000; 27:352-4.
22. Lajas C, Abásolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmo L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis & Rheumatism* 2003;49:64-70.
23. Bathon JM, Martin RW, Fleishmann RM, Tesser JC, Schiff MH, Keyston EC. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
24. Wong JG, Ramey DR, Singh G. Long term morbidity, mortality and economics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2746-9.