

# ¿Por qué es pertinente la realización de ensayos clínicos con biológicos en artritis reumatoidea en Argentina?

Marcos Daniel Baravalle, Ingrid Strusberg, Alberto Mario Strusberg

Instituto Reumatológico Strusberg, Córdoba.

## El contexto regulatorio de la investigación clínica

### Introducción

Las regulaciones sobre investigación clínica-farmacológica, tanto a nivel internacional, nacional, como provincial han ido creciendo y haciéndose más estrictas. A lo largo de los años se han incorporado nuevas regulaciones en Argentina, en tanto que otras ya han sido modificadas y aprobadas, tanto a nivel nacional como provincial<sup>1,2</sup>. Todas estas normas permiten que en nuestro país exista la oportunidad para realizar investigaciones clínicas dentro de un riguroso marco regulatorio, que es controlado por los entes regulatorios correspondientes mediante monitoreos, auditorías o inspecciones.

Todas, en general, promueven que la investigación en seres humanos debe ser éticamente justificada, científicamente sólida, con un diseño conforme a los principios científicos vigentes y que debe estar apoyada en un profundo conocimiento de la bibliografía científica y, cuando corresponda, en pruebas preclínicas y clínicas correctamente realizadas. Los investigadores deben poseer la formación y capacitación adecuada para conducir este tipo de investigaciones<sup>1</sup>. Todo esto incorpora el concepto de pertinencia, que es la oportunidad y la conveniencia de realizar investigaciones apropiadas cuándo y dónde corresponda, teniendo en cuenta la población blanco y sus necesidades, siempre en procura del potencial bienestar de los individuos participantes.

Este artículo de actualización aporta elementos que justifican la pertinencia de la investigación clínica con fármacos biológicos en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) en Argentina.

### Epidemiología de la artritis reumatoidea

La AR es una enfermedad crónica, sistémica, inflamatoria y autoinmune. Afecta aproximadamente al 1% de la población mundial, con una prevalencia global que se ha estimado entre 0,2% y 2% en las poblaciones de origen caucásico. En Argentina se encontraron prevalencias del 0,19% al 1%. En casos avanzados, es una de las principales causas de discapacidad laboral, con costos directos e indirectos altos<sup>3</sup>. Además se asocia a un incremento de la mortalidad temprana. Existen actualmente múltiples tratamientos disponibles que mejoran el control de la enfermedad, incluyendo corticoides, drogas modificadoras de la enfermedad (DMARDs – siglas en inglés: *disease-modifying antirheumatic drugs*) y terapias biológicas que incluyen aquellas dirigidas contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-FNT- $\alpha$ ), contra la interleuquina 1 (anti-IL-1), la interleuquina 6 (anti-IL-6) y anti-células T y B (Tabla 1). Los medicamentos biológicos son sustancias activas producidas por una fuente biológica o que son extraídas de esa fuente<sup>1,4</sup>. La Tabla 2 resume los biológicos aprobados en Argentina. Anakinra, medicamento anti-IL-1, no está aprobado ni en trámites de aprobación en nuestro país y si bien golimumab y certolizumab pegol ya fueron aprobados como tratamiento de la AR en EE.UU. y Europa, aún no lo están en Argentina.

### Eficacia de los biológicos en AR

En la AR se activan diferentes mecanismos por los cuales se inicia el proceso inflamatorio y, por consiguiente, el daño estructural. Tanto las células presentadoras de

#### Correspondencia

Instituto Reumatológico Strusberg, Av. Emilio Olmos 247 1° piso.  
Córdoba. Argentina CP 5000  
Email: creumastrus@ciudad.com.ar

Antiinflamatorios no esteroideos	Corticoides	Drogas modificadoras no biológicas	Agentes biológicos
Diclofenac	Prednisona	Metotrexato	Etanercept
Piroxicam	Meprednisona	Hidroxicloroquina	Infliximab
Naproxeno	Deflazacort	Cloroquina	Adalimumab
Ibuprofeno		Leflunomida	Rituximab
Indometacina		Sales de oro	Abatacept
Ketorolac		D-Penicilamina	Tocilizumab
Loxoprofeno		Sulfasalazina	Golimumab
Meloxicam			Certolizumab
Celecoxib		Ciclosporina	
Etoricoxib		Citotóxicos	Anakinra

Modificado de Guías Argentinas de Práctica Clínica en tratamiento de Artritis Reumatoidea 2008.

**Tabla 1.** Tratamientos en artritis reumatoidea.

Nombre genérico	Nombre comercial	Laboratorio	Forma farmacéutica	Presentación	Vía de administración y dosis	Autorización
Etanercept	ENBREL	Wyeth S.A.	Solución inyectable	Concentración 25 mg	Sbc 2 veces/semana	Disposición VT 4166/07
				Concentración 50 mg	Sbc 1 vez/semana	Disposición Autorizante 3207/99
Infliximab	REMICADE	Schering Plough S.A	Solución inyectable	Polvo liofilizado inyectable 100 mg	Infusión EV 3 mg/kg	Certificado 47946
Adalimumab	HUMIRA	Abbott Laboratorios Argentina S.A	Solución inyectable	Jeringa prellenada 40 mg/0,8 ml	Sbc cada 15 días	Certificado 50824
Rituximab	MABTHERA	Roche	Solución inyectable	Frasco ampolla 500 mg	2 Infusiones EV de 1000 mg con intervalo de 2 semanas	Adaptado a la Disposición N° 5904/96
Abatacept	ORENCIA	Bristol Myers Squibb	Solución inyectable	Polvo liofilizado inyectable 250 mg	Infusión EV mensual 10 mg/kg	Certificado 53470 Disposición VT 1378/07 Disposición Autorizante 7583/06
Tocilizumab	ACTEMRA	Roche	Solución inyectable	Concentrado infusión 20 mg/ml	Infusión EV mensual 8 mg/kg	Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96

**Tabla 2.** Biológicos aprobados para AR en Argentina.

antígenos (CPA) como los linfocitos T y B (LT, LB), macrófagos y osteoclastos juegan un rol primordial en la cascada inflamatoria mediante la activación entre ellas, a través de la liberación de citoquinas proinflamatorias (FNT, IL-1, IL-6 y la recientemente estudiada IL-17) y de inmunoglobulinas. El resultado de este complejo proceso es la inflamación sinovial, los cambios destructivos a nivel óseo y articular, y la inflamación sistémica reflejada a nivel

humoral por los reactantes de fase aguda<sup>5</sup>.

Existen, desde hace muchos años, drogas que modifican el curso de la enfermedad y de las cuales el metotrexato (MTX) ha llevado el liderazgo en las últimas tres décadas por su eficacia y toxicidad aceptables. En caso de intolerancia, contraindicación o efectos adversos al MTX (por ejemplo, enfermedad pulmonar intersticial), la sulfasalazina (SSZ), leflunomida (LFN) o sales de oro parenterales

son las drogas de elección para reemplazarlo. La hidroxicloroquina (HCQ), que tiene menor eficacia que las DMARDs ya mencionadas como monoterapia, se puede utilizar asociada a las mismas, tanto en AR inicial como establecida (MTX+SSZ+HCQ)<sup>6</sup>. Penicilamina, azatioprina, ciclosporina, sales de oro vía oral, minociclina, columnas de inmovilización y tacrolimus no demostraron ser más eficaces que las DMARDs anteriores, tienen alto costo y mayor toxicidad, por lo cual su uso se encuentra limitado; lo mismo ocurre con ciclofosfamida y clorambucilo<sup>6,7,8</sup>.

Diferentes estudios han demostrado que estas DMARDs deben ser utilizadas tan pronto como se diagnostique la AR<sup>8</sup> y que, usadas en forma combinada, pueden ser más eficaces que en monoterapia. Como sucede con MTX solo alrededor del 30% alcanzan remisión clínica al año. Las diferentes combinaciones se fundan en el tiempo de evolución de la enfermedad, los factores pronósticos y el grado de actividad de la misma. Por citar algún ejemplo, la asociación de MTX, SSZ e HCQ está recomendada para todos los pacientes con factores de mal pronóstico, con actividad de la enfermedad moderada o alta, independientemente del tiempo de evolución de la misma (nivel de evidencia A)<sup>7</sup>. El uso de glucocorticoides adicionado a DMARDs solas o combinadas es beneficioso debido a sus propiedades modificadoras de la enfermedad, utilizando los mismos con precaución y por cortos períodos de tiempo<sup>8</sup>.

Otra opción es el agregado de una terapia biológica, como son los anti-FNT- $\alpha$ , sobre todo si existen factores de mal pronóstico: presencia de autoanticuerpos, actividad severa de la enfermedad o presencia de erosiones<sup>8</sup>. Una de las recomendaciones es el uso de anti-FNT- $\alpha$  + MTX en pacientes con AR temprana (<3 meses), factores de mal pronóstico y enfermedad muy activa, sin barreras en los costos ni en el acceso a la atención médica<sup>7</sup>. Los primeros tres anti-FNT- $\alpha$  (etanercept, infliximab y adalimumab) y los que aún no fueron aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) demostraron una alta eficacia clínica, funcional y radiológica<sup>6</sup>, especialmente asociados a MTX<sup>8</sup>.

Sin embargo, hasta un 60% de los pacientes no logran un 50% de mejoría o experimentan reactivación luego de una mejoría inicial con este grupo de drogas. Sería razonable, entonces, intentar otro anti-FNT- $\alpha$ , ya que puede existir respuesta a un nuevo anti-FNT- $\alpha$  hasta en un 50% de los casos. La utilización de este grupo de biológicos puede verse limitada cuando existe contraindicación formal para el uso de los mismos (insuficiencia cardíaca clase funcional III-IV) (nivel de evidencia B)<sup>7</sup>, o incremento de la incidencia de eventos adversos como enfermedades infecciosas (hepatitis B, tuberculosis y otras infecciones

serias, principalmente neumonía), linfoproliferativas, autoinmunes y desmielinizantes (nivel de evidencia B)<sup>7,6</sup>. En estos casos es válido intentar otro biológico con diferente mecanismo de acción, como abatacept, rituximab o tocilizumab, evaluando siempre la ecuación del riesgo-beneficio para cada individuo<sup>8</sup>. Con el tiempo, la proporción de pacientes que cambia de uno a otro biológico se ha ido incrementando, tanto como la proporción de pacientes, incluso con AR temprana, que inician terapia biológica. La combinación de medicamentos biológicos no está recomendada debido a la alta tasa de efectos adversos y a la falta de sinergia<sup>7</sup>. Las nuevas recomendaciones sugeridas por EULAR para el manejo de la AR con DMARDs sintéticos y biológicos sugieren continuar con otro biológico cuando a los 3 ó 4 meses de tratamiento combinado no se logra el objetivo terapéutico<sup>8</sup>. En Argentina, se suele esperar entre 3 y 6 meses para definir a un paciente como no respondedor<sup>3</sup>. La ausencia de respuesta a un tratamiento con medicación biológica o la aparición de eventos adversos justifican la búsqueda de nuevas alternativas para sortear estos obstáculos.

Tanto en investigaciones clínicas aleatorizadas controladas como en estudios observacionales<sup>1,9</sup> se vislumbra el cambio enorme que significó la incorporación de los biológicos al tratamiento de la AR. Un estudio realizado por Pincus y cols. demostró que los pacientes que reciben cuidados estándar para AR, tuvieron un estado significativamente mejor, incluyendo menores cambios radiográficos, en una cohorte estudiada en el año 2000 que estuvo expuesta a estrategias agresivas de tratamiento, que en una cohorte de 1985, previo a la introducción de biológicos<sup>10</sup>. Extrapolando esos datos a la situación actual, en la era biológica de la AR, se justifica el entusiasmo en profundizar el conocimiento y utilización de los biológicos. Con los mismos se logró aumentar y mejorar la calidad de vida en estos pacientes mediante el rápido alivio del dolor, disminución de la progresión radiográfica, mejoría en la capacidad funcional y control en el manejo de la enfermedad. Esto, consecuentemente, a nivel social incrementa la reinserción y restablecimiento de la productividad laboral (ausentismo como presentismo), que a los 10 años, entre el 40 y 50% de los pacientes con AR la pierden, situación vinculada a costos indirectos muy elevados<sup>11</sup>.

### Metas insatisfechas

En los últimos años, el reumatólogo es más exigente en su objetivo terapéutico: quiere baja actividad clínica o remisión de AR, y cuanto antes se alcance la misma, hay mayores chances de mantenerla<sup>12,13</sup>. Existen diferentes motivos por los cuales aún no se logran las metas propuestas.

Lamentablemente, a pesar de la eficacia probada de los DMARDs, especialmente MTX, sólo un porcentaje bajo de pacientes logra la remisión clínica sostenida (menos de 50%), pero diferentes estudios muestran tasas de remisión muy variable e incluso inferiores (9-24%). Aproximadamente el 35% de los pacientes con enfermedad establecida fallan en la respuesta a los anti-FNT- $\alpha$  y la mayoría de aquellos con respuesta inicial no logran remisión completa. Las tasas de retención, o por el contrario, de abandono constituyen una dificultad que existe desde hace tiempo. Ya en el 2000 una revisión sistemática mostró una tasa de retención de MTX solo del 36% a 5 años. Con los anti-FNT- $\alpha$  a 3 años, la tasa de retención es alrededor del 65% y ésta disminuye con el uso de un segundo anti-FNT. En un estudio retrospectivo realizado en nuestra institución, evaluamos 77 pacientes con infliximab entre 2000 y 2006 y encontramos que el 43% de los pacientes a los 3 años discontinuaron la droga por falta de eficacia, reacciones adversas o la falta de cobertura de la droga<sup>14</sup>. Esto último es una triste realidad: los pacientes sin cobertura de salud no pueden sostener económicamente un tratamiento con biológicos a lo largo del tiempo. El costo directo es muy alto y si bien el uso de estas terapias representa una disminución importante en los costos indirectos que afectan a los pacientes con AR, tanto a corto como a largo plazo<sup>8</sup>, los primeros siguen siendo un problema para cualquier sistema de salud. Es por este motivo que se necesitan productos que demuestren eficacia y que además sean más baratos.

Existen otras causas de discontinuación: intolerancia, toxicidad, pérdida secundaria de eficacia, remisión parcial de la enfermedad, pérdida de seguimiento, elección del paciente, muerte, comorbilidades, disponibilidad de otros tratamientos, expectativas de los médicos y de los pacientes (subjetividad respecto a una droga nueva), incumplimiento del tratamiento, deseo de embarazo y capacidad local para realizar infusiones. Es importante considerar que los pacientes intervienen cada vez más en la toma de decisiones de acuerdo a sus preferencias y es bueno poder ofrecerles muchas opciones en vías de administración, posología, perfil de seguridad, etc.

Por último, existe variabilidad individual en la absorción, distribución, metabolismo, farmacodinamia y respuesta a fármacos que está determinado genéticamente, aún con productos que actúan sobre el mismo blanco terapéutico; tal es el caso de los anti-FNT- $\alpha$ . El 20-95% de la variabilidad cinética y dinámica de la drogas está afectada por la genética. La farmacogenómica y la farmacogenética podrían ayudar a prever dicha respuesta; ambas posibilitan el diseño de fármacos dirigidos específicamente contra una determinada enfermedad, maximizando no sólo sus

efectos terapéuticos sino también disminuyendo el daño a los tejidos o células sanas. De esta manera se podría elegir a los pacientes con más posibilidades de responder a una u otra droga. Secundariamente, proveerían una reducción de los costos del sistema de salud, ya que permitirían reducir tanto la duración de los tratamientos como el número de medicaciones alternativas utilizadas hasta lograr el efecto deseado.

## Beneficios compartidos

A través de la investigación clínica-farmacológica, los sujetos participantes pueden obtener beneficios en diferentes escenarios:

- **Beneficio clínico probable si el medicamento es eficaz:** mediante la utilización, en la mayoría de los casos, de medicamentos de última generación, con novedosos mecanismos de acción que pueden cambiar el curso de enfermedades y proveer alivio o incluso curación según las enfermedades de que se trate.
- **Mejoría de pronóstico:** al recibir correctamente, durante largos períodos de tiempo, medicamentos que prueben eficacia, muchos pacientes logran por ejemplo, en el caso de la Artritis Reumatoidea, evitar llegar a la incapacidad.
- **Atención personalizada gratuita:** la regularidad de controles periódicos, pautados desde el principio, más seguidos en el tiempo que lo que serían en la práctica habitual con los médicos involucrados en la investigación lleva, generalmente, a una relación médico-paciente más estrecha. Los pacientes pueden llamar con cobro revertido al celular de un médico de guardia del estudio para preguntar dudas, comentar situaciones, etc.
- **Estudios complementarios sin cargo:** los controles clínicos se suelen acompañar de estudios complementarios según el ensayo, que el paciente se realiza sin ocasionarle estos gastos a su obra social sino que son costeados por los patrocinantes de los estudios.
- **Medicación concomitante sin cargo:** cuando los estudios llevan medicación comparativa o de rescate, ésta también suele ser provista por los patrocinantes.
- **Derivación rápida en caso de complicaciones médicas:** como los pacientes en estudio tienen la obligación de reportar todo lo que les sucede, tienen más cuidados que los pacientes de asistencia habituales, ya que ante la aparición de cualquier síntoma o signo que el investigador considere relevante y relacionado con el medicamento en estudio se le provee toda la asistencia médica necesaria a la mayor brevedad posible.

La participación en ensayos clínicos también brinda muchos beneficios a las instituciones participantes. Dentro de las mismas hay médicos, enfermeras, bioquímicos, farmacéuticos, secretarías involucradas que logran, a través de la jerarquización de su trabajo, satisfacer sus ideales. Los investigadores adquieren conocimientos y experiencia en tratamientos innovadores, son parte de grupos que publican en revistas con referato y son conscientes de que su participación criteriosa, honesta y transparente conlleva a la producción de conocimiento científico teórico y práctico (porque se aprende a utilizar la medicación, nuevas pruebas validadas, etc.) que puede beneficiar a futuros pacientes. Como complemento, se pueden lograr mejoras en la infraestructura local y afluencia de recursos económicos tanto para los centros o instituciones involucradas como para la comunidad local. La sociedad en general se ve favorecida con la recuperación de la productividad laboral de los pacientes afectados y recuperados.

### Accesibilidad post-ensayo

Una materia controvertida aún es la provisión de la medicación de estudio una vez finalizada la investigación. Desde hace un tiempo, esto es motivo de debate y discusión por investigadores, sponsors, agencia regulatoria y comité institucional de ética en investigación de salud (CIEIS). Si la exigencia de provisión de la medicación del estudio al finalizar la investigación fuese obligatoria, aún basada en el principio de beneficencia, vulneraría el principio de respeto por las personas ya que podría constituir una influencia indebida para participar en un estudio. ("Si Ud. participa se le dará la medicación de por vida"). El rechazo automático y no analizado, individualizado por estudio dejaría sin oportunidad a muchos de mejorar, lograr la remisión o curarse. Cada CIEIS tiene facultades para valorar en cada estudio si es imprescindible la continuidad de la medicación porque su suspensión suponga un riesgo para la salud, porque no existan en el mercado productos semejantes o porque debido a la fase del estudio no existan datos suficientes para asegurar el beneficio en la continuidad del tratamiento en relación a la seguridad.

Siguiendo los principios éticos, la Declaración de Helsinki 2008<sup>15</sup> en su parágrafo 14 aclara esta situación, expresando que: "El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados". La disposición 6677/10 de ANMAT avala este concepto (Sección B, punto 4.11, ítem f; Sección C, punto 6.8)<sup>1</sup>.

Si el fármaco en estudio no se comercializa en Argentina, si hay indicación médica de continuidad del

tratamiento, si se cuenta con un seguro de cobertura de daños y si el paciente está de acuerdo, existe una vía por la cual, a través de la ANMAT, puede obtenerse dicha medicación por un lapso de tiempo determinado (Disposición de ANMAT 840/1995). Se considera necesario en los casos en que se solicite provisión gratuita, explicitar cuál sería el plazo razonable.

### Conclusión

Las investigaciones clínicas aleatorizadas controladas que evalúan eficacia de los tratamientos biológicos en AR exigen determinadas condiciones para que los pacientes puedan participar en las mismas. Muchos de ellos, en nuestra práctica médica rutinaria, no son candidatos; pero se demostró que un subgrupo de pacientes en algún momento de la enfermedad, sí son elegibles y la mayoría con AR activa se beneficiarían con el uso de los biológicos<sup>16,17</sup>. Por lo tanto, son necesarias nuevas drogas biológicas modificadoras de la enfermedad, tanto aquellas con blancos terapéuticos innovadores como con blancos terapéuticos similares a las que ya se comercializan, para tener la oportunidad de ofrecerles a todos los pacientes con AR la posibilidad de estar libres de enfermedad por largos períodos de tiempo. Todos los puntos señalados avalan la pertinencia de la investigación con drogas biológicas para AR en Argentina.

### Bibliografía

1. Disposición N° 6677/10. Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. ANMAT. [http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo\\_6677-10.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo_6677-10.pdf)
2. Ley 9694: Sistema de evaluación, registro y fiscalización de las investigaciones en salud. Boletín oficial. Año XCVII - Tomo DXXXVIII - N° 209. Córdoba, (R.A.). Martes 10 de Noviembre de 2009.
3. Berman A, Citera G, Maldonado Cocco J, Mysler E, Paira S, Scali JJ, et al. Manejo de la artritis reumatoidea en Argentina en el año 2007. Los resultados de una reunión de consenso de especialistas. *Revista Argentina de Reumatología*. 2008; 3:17-24.
4. Thijs J, Giezen; Aukje K, Mantel-Teeuwisse; Sabine M. J. M. Straus; et al. Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union. *JAMA*. 2008; 300(16):1887-96.
5. van Vollenhoven, RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2009; 5: 531-41.
6. Sociedad Argentina de Reumatología. Guías argentinas de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología*. 2008; 3:2-88.
7. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 Recom-

- mendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 2008 June 15; 59(6):762-84.
8. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:964-75.
  9. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonized tripartite guidelines. Guideline for good clinical practice E6(R1). (<http://www.ich.org/lob/media/media482.pdf>). January, 2007.
  10. Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Patients Seen for Standard Rheumatoid Arthritis Care Have Significantly Better Articular, Radiographic, Laboratory, and Functional Status in 2000 Than in 1985. *Arthritis & Rheumatism*. April 2005; 52(4):1009-19.
  11. Keystone EC, Bertin P, Kavanaugh A, Storgaard L, Østergaard M. Satellite: Biologicals and beyond: understanding and meeting the needs of people with rheumatoid arthritis. London. BMJ Group. 2010.
  12. Schipper L, Fransen J, den Broeder A, Van Riel P. Time to achieve remission determines time to be in remission. *Arthritis Research & Therapy* 2010; 12:R97.
  13. van der Woude D, Young A, Keeranur Jayakumar A, Mertens B, Toes R, van der Heijde D, Huizinga T, van der Helm-van Mil A. Prevalence of and Predictive Factors for Sustained Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Free Remission in Rheumatoid Arthritis. Results From Two Large Early Arthritis Cohorts. *Arthritis & Rheumatism* August 2009; 60(8):2262-2271.
  14. Bertoli AM, Strusberg I, Baravalle M, Betelu Z, Calás D, Morales L, et al. Rate and Causes of Infliximab Discontinuation in Patients With Rheumatoid Arthritis in a Private Clinical Practice. *J Clin Rheumatol*. 2008; 14:313-17.
  15. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>).
  16. Zink A, Strangfeld A, Scheider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M, et al. Effectiveness of tumor necrosis inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for mayor randomized clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(11):3399-407.
  17. Kingsley GH, Khoshaba B, Smith CM, Choy EH, Scott DL. Are clinical trials in rheumatoid arthritis generalizable to routine practice? A re-evaluation of trial entry criteria. *Rheumatology* 2005; 44:629-632.