



## **INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Unico de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

### **1. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Adalimumab, Tocilizumab, Infliximab y Etanercept
<b>Indicación específica:</b>	Artritis Reumatoidea
<b>Número de casos anuales:</b>	Hospital Nacional Arzobispo Loayza: 1500 casos aproximadamente Hospital de la Fuerza Área del Perú: 2-4 casos anuales de artritis reumatoide activa de moderada a severa refractaria a tratamientos convencionales

### **2. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Adalimumab, Tocilizumab, Infliximab y Etanercept
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Adalimumab 40mg/0.8mL inyectable Tocilizumab 80mg/4mL inyectable Tocilizumab 200mg/10mL inyectable Infliximab 100mg inyectable Etanercept 50mg inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario:</b>	Adalimumab 40mg/0.8mL: 1 registro sanitario en proceso Tocilizumab 80mg/4mL inyectable: 1 registro sanitario en proceso Tocilizumab 200mg/10mL inyectable: 1 registro sanitario en proceso Infliximab 100mg inyectable: 02 registros sanitarios Etanercept 50mg inyectable: 1 registro sanitario en proceso
<b>Alternativas en el PNUME:</b>	Metotrexato 500mg inyectable Metotrexato oral 2.5mg tableta

### **3. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

#### **La Artritis Reumatoidea (AR)**

Es una enfermedad crónica, inflamatoria autoinmune. Su etiología es desconocida, sin embargo las investigaciones sostienen que ciertas células del sistema inmunológico liberan sustancias químicas que van a generar un proceso inflamatorio en las articulaciones afectando la membrana sinovial, el cartílago y los huesos. Existen otros factores que probablemente también intervienen en la AR como los genes que afectan el sistema inmunológico y es por ello que algunas personas son más propensas a sufrir AR. Además de las articulaciones también pueden afectarse los tejidos circundantes y en algunos casos otros órganos. La enfermedad es difícil de detectar ya que generalmente comienza de manera lenta, sólo con dolor articular leve, rigidez y fatiga y



puede confundirse con otras enfermedades que se comportan como la AR en su etapa temprana<sup>1,2</sup>.

#### 4. Tratamiento

##### **Artritis reumatoidea**

En la AR el tratamiento no es curativo, el objetivo es inducir la remisión, controlar el dolor, la inflamación, reducir o prevenir el daño articular, la discapacidad y el deterioro funcional, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento consiste en una combinación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. El tratamiento farmacológico incluye combinaciones de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), analgésicos, corticosteroides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) que reducen los síntomas y retrasar la progresión del daño estructural<sup>3</sup>.

Los FAMEs más comunes son: metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y sulfasalazina, a menudo se prescriben con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y/o corticosteroides en dosis bajas para reducir la hinchazón, el dolor y la fiebre<sup>4</sup>.

En los pacientes gravemente afectados puede ser necesario FAMEs de respuesta biológica o "agentes biológicos", entre estos fármacos se encuentran los siguientes:

- Moduladores de glóbulos blancos como: rituximab
- Inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT) como: adalimumab, infliximab, etanercept
- Inhibidores de la interleucina-6 (IL-6): tocilizumab

Por lo general, los inhibidores del FNT se prescriben con metotrexato, ya que la combinación ofrece mayor beneficio<sup>5</sup>. Los pacientes bajo tratamiento con agentes biológicos deben ser vigilados muy de cerca debido a los serios factores de riesgo:

- Infecciones por bacterias, virus y hongos.
- Leucemia o linfoma.
- Psoriasis<sup>6</sup>.

Los FAMEs han mejorado los síntomas, la función y la calidad de vida de casi todos los pacientes con AR, sin embargo las investigaciones han mostrado que la AR, especialmente cuando no está bien controlada, ejerce un gran impacto en la salud por el mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> Ruderman E, Tambar S. Artritis Reumatoidea. American College of Rheumatology. Actualizado en Agosto de 2012

<sup>2</sup> Artritis reumatoidea. Medline plus. Un servicio de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.NIH Institutos Nacionales de la Salud.Junio 2014

<sup>3</sup> NICE technology appraisal guidance 195 Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.

<sup>4</sup> Ruderman E, Tambar S. Artritis Reumatoidea. American College of Rheumatology. Actualizado en Agosto de 2012

<sup>5</sup> Ruderman E, Tambar S. Artritis Reumatoidea. American College of Rheumatology. Actualizado en Agosto de 2012

<sup>6</sup> Artritis Reumatoidea. Medline plus. Un servicio de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.NIH Institutos Nacionales de la Salud.Junio 2014

<sup>7</sup> Ruderman E, Tambar S. Artritis Reumatoidea. American College of Rheumatology. Actualizado en Agosto de 2012



## Indicaciones y Dosificación

ABT	Moderate-to-severe RA – in combination with MTX. Patients with insufficient response to DMARDs including at least one TNF inhibitor	Intravenous infusion over 30 minutes. Dose according to weight, range 500–1,000 mg. Infusions at 0, 2 and 4 weeks followed by 4-weekly maintenance infusions indefinitely
ADA	Moderate-to-severe RA – in combination with MTX (unless MTX inappropriate). Patients with insufficient response to DMARDs including MTX	Subcutaneous injection of 40 mg every other week indefinitely. Dose may be increased to 40 mg weekly if patients experience a decrease in their response (monotherapy)
ETN	Moderate-to-severe RA – monotherapy or in combination with MTX in those with an inadequate response to DMARDs. Patients with severe RA not previously treated with MTX may also be treated	Subcutaneous injection of 25 mg twice a week or 50 mg weekly given indefinitely
IFX	Moderate-to-severe RA – in combination with MTX (unless contraindicated) in those with an inadequate response to DMARDs. Patients with severe RA not previously treated with MTX or other DMARDs may also be treated	Intravenous infusion over 2 hours at a dose of 3 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks followed by 8-weekly maintenance infusions indefinitely. If response lost or inadequate, stepwise increases in dose by 1.5 mg/kg every 8 weeks may be given up to a maximum of 7.5 mg/kg. Alternatively, dosing at 3 mg/kg may be given as frequently as 4-weekly
RTX	Severe RA in combination with MTX in patients who have had an inadequate response or intolerance to other DMARDs including one or more TNF inhibitor	Intravenous infusion given as a course of two infusions (1,000 mg each) 2 weeks apart. Further infusions may be given but a precise limit is not given. Repeat course of treatment must not be given within 16 weeks
Tocilizumab	En combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad	Por vía intravenosa 8mg/kg de peso, no menos de 480mg administrados en infusión intravenosa durante una hora cada 4 semanas



## Referencias en Guías Clínicas

**La Guía de Práctica Clínica NICE<sup>8</sup>** para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave en adultos recomienda:

- Rituximab en combinación con metotrexato como una opción en el tratamiento en los pacientes que han respondido inadecuadamente al tratamiento con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluyendo al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). Rituximab debe administrarse con una frecuencia no mayor de 6 meses.
- El tratamiento con rituximab en combinación con metotrexato se debe continuar sólo si hay una respuesta adecuada tras el inicio y durante el tratamiento con un intervalo de dosificación no mayor de 6 meses. Una respuesta adecuada se define como una mejora en el score de actividad de la enfermedad (DAS28) de 1.2 puntos o más.
- El adalimumab, en combinación con metotrexato, como una opción de tratamiento en los pacientes que han respondido inadecuadamente, o que tienen intolerancia a otros FAMEs, incluyendo al menos un inhibidor de TNF, y no pueden recibir la terapia con rituximab, debido a una contraindicación a un evento adverso.
- Adalimumab en monoterapia en pacientes con una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAMEs, incluyendo al menos un inhibidor de TNF, y no pueden recibir terapia con rituximab, ya que tienen una contraindicación o evento adverso a metotrexato.
- El tratamiento con Adalimumab, se debe continuar sólo si hay una respuesta adecuada (DAS28 = 1.2 puntos o más) 6 meses después del inicio del tratamiento. El tratamiento debe ser monitoreado, con evaluación de la DAS28, por lo menos cada 6 meses y continuar sólo si se mantiene una respuesta adecuada.
- Guía NICE Clínica 79 (2009) recomienda el uso de una combinación de FAMEs convencionales (incluyendo metotrexato y al menos otro FAME convencional más glucocorticoides de corta acción) como tratamiento de primera línea, comenzando idealmente dentro de los 3 meses del inicio de los síntomas persistentes. Cuando la terapia de combinación no es apropiada (por ejemplo, en personas con intolerancia a metotrexato), se recomienda la monoterapia con un FAME convencional con escalada rápida de una dosis clínicamente eficaz.
- Adalimumab, en combinación con metotrexato, como opción para el tratamiento de adultos que tienen una puntuación DAS28 superior a 5.1 y cuya artritis reumatoide no ha respondido a por lo menos dos FAMEs convencionales, incluyendo el metotrexato.

**The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)** recomienda<sup>9</sup>:

- El metotrexato y sulfasalazina son los FAMEs de elección debido a sus perfiles de eficacia y toxicidad más favorables.
- El tratamiento con FAMEs debe ser sostenido en pacientes con AR temprana para controlar los signos y síntomas de la enfermedad.
- Se debe considerar en los pacientes con una respuesta inadecuada a la terapia inicial con FAMEs una estrategia de combinación FAME (metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina) en lugar de la monoterapia secuencial.
- El uso de inhibidores de TNF- $\alpha$  para el tratamiento de la artritis reumatoide severa, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato u otros FAMEs no es recomendado.

<sup>8</sup> NICE technology appraisal guidance 195 Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.

<sup>9</sup> The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) .Management of early rheumatoid arthritis A national clinical Guideline. February 2011



**La Guía de la Sociedad Británica de Reumatología<sup>10</sup>**, recomienda para el tratamiento de la artritis reumatoide (después de los primeros 2 años) terapia biológica para los pacientes que no responden a los FAMEs, sin embargo es necesaria una respuesta adecuada para continuar el tratamiento a largo plazo. El uso de terapias biológicas, incluidas las terapias anti-TNF y rituximab, deben estar de acuerdo con la BSR y directrices NICE.

**La Guía de la Sociedad Española de Reumatología<sup>11</sup>**, establece:

- Se recomienda que todos los pacientes con AR sean tratados con un FAME tan pronto como se establezca el diagnóstico clínico de la enfermedad, independientemente del cumplimiento de los criterios de clasificación del ACR.
- El tratamiento inicial recomendado en todos los pacientes que no hayan sido tratados anteriormente con ningún FAME es el MTX, por su excelente perfil de eficacia y seguridad.
- Para la utilización óptima del MTX como agente inductor de remisión en la AR de inicio se recomienda una escalada rápida de la dosis, hasta alcanzar los 20 ó 25mg semanales, a los 3-4 meses de iniciar el MTX. En caso de refractariedad, se debe asegurar la biodisponibilidad del MTX administrándolo por vía subcutánea.
- Se recomienda valorar el fracaso terapéutico o la toxicidad, en un plazo máximo de tres meses y, en consecuencia, considerar el cambio de tratamiento. El objetivo del tratamiento debe ser la remisión clínica de la enfermedad o en su defecto, un estado de baja actividad de la enfermedad.

En caso de respuesta insatisfactoria a MTX, alcanzadas las dosis máximas y asegurada la biodisponibilidad del agente, el panel recomienda utilizar LEF o SSZ o un agente anti-TNF como segundo escalón terapéutico, en terapia de sustitución o en adición al MTX. En caso de toxicidad relevante al MTX que obligue a su suspensión, el panel recomienda utilizar LEF o SSZ o un agente anti-TNF como segundo escalón terapéutico.

**La European League against Rheumatism (EULAR)<sup>12</sup>**

Para el manejo de artritis reumatoide con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos, se establece los siguientes principios generales y recomendaciones:

#### *Principios generales*

- El objetivo principal del tratamiento de los pacientes con AR debe aspirar a la mejor atención y basarse en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo.
- Los reumatólogos son los especialistas que deben cuidar sobre todo los pacientes con AR.
- La AR conlleva altos costos individuales, sociales y médicos, todo lo cual debe tenerse en cuenta en su manejo por el reumatólogo.

#### *Recomendaciones*

- El tratamiento con FAME debe iniciarse tan pronto como se establezca el diagnóstico de AR.
- El tratamiento debe estar dirigido a alcanzar la remisión o bajar la actividad en cada paciente.

<sup>10</sup> Luqmani R, Hennell S, Estrach C, Damian Basher D, Birrell F et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009; 1 of 23

<sup>11</sup> Sociedad Española de Reumatología. Actualización de la Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. 2011.

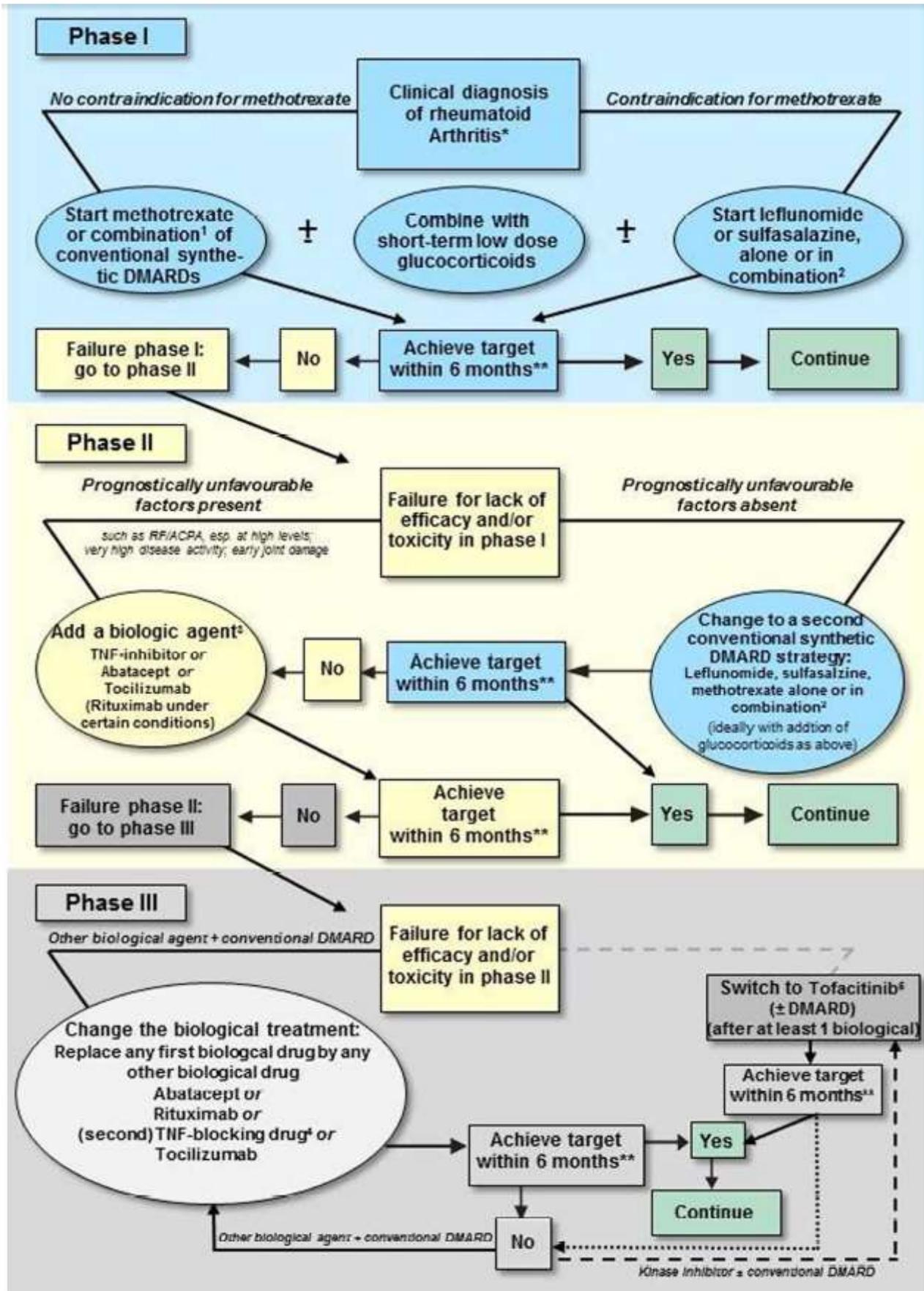
<sup>12</sup> Smolen J, Robert Landewé R, Breedveld F, Buch M, Burmester G. EULAR Recommendations for the management of Rheumatoid Arthritis with synthetic and biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2013;0:1–18.



- El monitoreo debe ser frecuente en la enfermedad activa (cada 1-3 meses); si no hay una mejora por luego de 3 meses del inicio del tratamiento o el objetivo no se ha alcanzado a los 6 meses, el tratamiento debe ser ajustado.
- MTX debe ser de primera elección en la estrategia de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide activa.
- En los casos de contraindicación o intolerancia temprana a MTX, sulfasalazina o leflunomida debe considerarse como primera elección en la estrategia de tratamiento.
- En pacientes naive a FAME, independientemente de la adición de los glucocorticoides, deben utilizarse FAME sintéticos en monoterapia o combinación.
- Glucocorticoides a dosis bajas deben ser considerados como parte de la estrategia de tratamiento inicial (en combinación con uno o más FAMEs sintéticos) por un máximo de 6 meses, pero deben ser ajustado tan rápidamente como sea factible clínicamente.
- Si el objetivo de tratamiento no se logra con la primera estrategia de FAME sintético en ausencia de factores de mal pronóstico, debe considerarse cambiar a otro FAME sintético; cuando los factores de mal pronóstico están presentes debe considerarse la adición de un FAME biológico.
- En los pacientes que respondieron de forma insuficiente a MTX y/o otras estrategias con FAMEs sintéticos, con o sin glucocorticoides, FAMEs biológicos (inhibidores del FNT, abatacept o tocilizumab, y bajo ciertas circunstancias, rituximab) debe iniciarse con MTX.
- Si un primer FAME biológico ha fallado, los pacientes deben ser tratados con otro FAME biológico; si una primera terapia con inhibidores del FNT ha fallado, los pacientes pueden recibir otro inhibidor de FNT o un agente biológico con otro mecanismo de acción.
- Tofacitinib puede ser considerado después que un tratamiento biológico ha fallado.
- Si un paciente está en remisión persistente después de haber disminución gradual de los glucocorticoides, se puede considerar que se disminuyan gradualmente los FAMES biológicos, especialmente si este tratamiento se combina con un FAME sintético.
- En los casos de remisión sostenida a largo plazo, podría considerarse con cautela la reducción de la dosis de los FAMEs sintéticos como una decisión compartida entre el paciente y el médico.
- Cuando la terapia necesita ser ajustada, otros factores además de la actividad de la enfermedad, tales como la progresión del daño estructural, comorbilidades y cuestiones de seguridad, se deben tener en consideración.



### Algoritmo para el manejo de artritis reumatoide basado en las recomendaciones de European League against Rheumatism (EULAR) 2013





### Consideraciones para evaluar las medidas de respuesta<sup>13</sup>

En todos los estudios, AR activa se definió como un recuento  $\geq 6$  articulaciones inflamadas (de 66) y  $\geq 8$  articulaciones rígidas (de 68) y elevación de reactantes de fase aguda, PCR  $\geq 1.0\text{mg/dL}$  (10mg/L) o VSG  $\geq 28\text{mm/h}$ .

**Evaluación eficacia:** En la artritis reumatoide hay muchos criterios posibles de respuesta, desde el número de articulaciones doloridas o inflamadas hasta la calidad de vida y los cuestionarios de percepción de la salud. La medida más comúnmente utilizada (aunque quizá difícil de explicar y usar) son los criterios de respuesta del American College of Rheumatology (ACR), una medida compuesta de siete índices:

- Número de articulaciones dolorosas (a la palpación).
- Número de articulaciones inflamadas.
- Evaluación global de actividad de la enfermedad efectuada por el médico.
- Evaluación global de actividad de la enfermedad efectuada por el paciente.
- Evaluación del dolor efectuada por el paciente.
- Evaluación de la capacidad funcional (como el Health Assessment Questionnaire).
- Reactantes de fase aguda (PCR o VSG).

La respuesta es definida como ACR20, ACR50, ACR70, donde las cifras indican el porcentaje de mejoría en la escala clínica definida anteriormente (mejoría del 20, 50 y 70% respectivamente).

La puntuación en la escala DAS (Disease Activity Score), de la EULAR, valora la actividad de la enfermedad. El DAS28 se basa en un método simplificado que valora el dolor y la inflamación en 28 articulaciones, la actividad de la enfermedad valorada por el paciente mediante una Escala Analógica Visual (EVA), y la Velocidad de Sedimentación (VSG) en la analítica del paciente.

## 5. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

*Luego de la búsqueda de información científica en la base de datos de Uptodate, Tripdatabase, Pubmed, Dynamed y Cochrane se ha encontrado la siguiente información sobre la eficacia de los FAMEs biológicos para el tratamiento de Artritis Reumatoidea.*

Se han realizado diversos estudios sobre los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), sin embargo hay una falta de estudios de comparación cabeza a cabeza.

**Cochrane (2014).**<sup>14</sup> En la base de datos de Cochrane se ha publicado un resumen de las revisiones sistemáticas realizadas hasta la fecha con abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab y rituximab en el tratamiento de pacientes con AR. En este resumen se consideró los datos sobre los regímenes de dosificación estándar para estos FAMEs biológicos los mismos que fueron comparados con placebo.

Los resultados primarios de eficacia y seguridad fueron: ACR50 y los retiros debidos a eventos adversos.

Se calculó la odds ratio (OR) para los resultados de eficacia y seguridad; y las estimaciones de los acontecimientos adversos a través de los grupos de placebo se realizaron como la tasa de eventos de control previsto combinado (CER). Se realizaron

<sup>13</sup> Lozano A. Tocilizumab en artritis reumatoidea. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes. Servicio de Farmacia – Centro de Información de Medicamentos. 11-2010.

<sup>14</sup> Singh Jasvinder A, Christensen Robin, Wells George A, Suarez-Almazor Maria E, Buchbinder Rachele, Lopez-Olivo Maria Angeles, Tanjong Ghogomu Elizabeth, Tugwell Peter Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, 2014.



comparaciones indirectas de los estudios mediante un modelo lineal generalizado mixto jerárquico (GLMM). Los resultados principales fueron:

- De las seis revisiones Cochrane disponibles, se obtuvieron datos de siete estudios sobre abatacept, de 8 para adalimumab, de 5 para anakinra, de 4 para etanercept, de 4 para infliximab, y de 3 para rituximab.
- El uso de la terapia FAME biológico se asoció con una probabilidad significativamente mayor de lograr una respuesta ACR50, en comparación con el placebo con una OR de 3.35 (2.62-4.29) aunque basada en resultados con un grado sustancial de la heterogeneidad, con  $I^2$  de 69%.
- En comparación a los pacientes que recibieron placebo, los pacientes del grupo de FAMEs biológico, excepto anakinra, presentaron significativamente más probabilidades de lograr un ACR50 con OR que van desde 2.92 hasta 4.97. En el modelo combinado, anakinra no fue estadísticamente diferente del placebo con un OR de 1.68 (IC 95%: 0.83 a 3.41).
- La comparación de los seis FAMEs biológicos entre sí no reveló diferencias significativas entre ellos, los pacientes alcanzaron ACR50 con dos excepciones: anakinra fue menos eficaz que el etanercept, con una relación de OR de 0.34 (0.14 a 0.81) y adalimumab fue más eficaz que el anakinra, relación de OR = 2.20 (IC 95%: 1.01 a 4.75).
- Para AR establecida y AR tardía, el uso de FAMEs biológicos se asoció con una probabilidad significativamente mayor de lograr una ACR50 en comparación con el placebo, con un OR de 3.47 y 4.02, respectivamente.
- Quince estudios incluyeron inhibidores del FNT (adalimumab, etanercept e infliximab) y 12 estudios incluyeron otros FAMEs biológicos (abatacept, anakinra, rituximab). Ambos FAMEs biológicos e inhibidores de FNT (OR 3.57) y otros FAMEs biológicos (OR 3.10) se asociaron significativamente con una mayor probabilidad de lograr un ACR50 en comparación a placebo.
- Veinte estudios incluyeron pacientes que habían respondido inadecuadamente a FAMEs tradicionales (falla más comúnmente a metotrexato), cinco estudios incluyeron pacientes que fueron fracasos al tratamiento con FAMEs biológicos y dos estudios incluyeron pacientes sin tratamiento previo. Los pacientes que habían fracasado al tratamiento con FAMEs biológicos tenían más probabilidades de lograr un ACR50 cuando fueron tratados con FAMEs biológicos en comparación con el placebo (OR de 4.09; IC 95% 2.17 a 7.69), de igual modo los pacientes que habían fracasado a los FAMEs tradicionales y los pacientes naive a FAMEs tenían más probabilidades de lograr un ACR50 cuando fueron tratados con FAMEs biológicos en comparación con el placebo (OR 3.27 y 3.00 respectivamente).
- Diecisiete estudios tuvieron una duración corta, 8 una duración intermedia y 2 larga duración. Los FAMEs biológicos fueron significativamente superiores a placebo en alcanzar ACR50, tanto a corto plazo como a mediano plazo, pero no en estudios a largo plazo.

Los autores de la revisión en base a comparaciones indirectas concluyeron que, anakinra parecía menos eficaz que etanercept y adalimumab, etanercept parecía causar menos retiros debido a eventos adversos que adalimumab, anakinra e infliximab. La heterogeneidad significativa en las características de las poblaciones del ensayo implica que estos hallazgos deben interpretarse con precaución.

**Bergman et al 2010<sup>15</sup>** realizaron un meta-análisis de comparaciones indirectas de los agentes biológicos (tocilizumab, abatacept y rituximab) y los inhibidores de TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab y etanercept) que incluyó 18 estudios controlados

<sup>15</sup> BergmanGJ, HochbergMC, BoersM, WintfeldN, KielhornA, JansenJP, Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2010;39(6) :425-441



aleatorizados de pacientes con AR refractaria a FAMEs no biológicos con un periodo de seguimiento entre 24 y 30 semanas. Todos los estudios incluidos utilizaron placebo como control. Los desenlaces de interés fueron: ACR20, ACR50 y ACR70 desde la línea de base hasta 24 semanas de seguimiento. Todos los agentes biológicos (tocilizumab, inhibidores de TNF- $\alpha$ , abatacept y rituximab) fueron significativamente más eficaces que el placebo en términos de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70. Los análisis de comparaciones por pares mostraron que tocilizumab se asoció significativamente con mayor respuestas ACR70, en comparación con los inhibidores de TNF- $\alpha$  (RR 1.8, IC95% 1.2 a 2.6) y abatacept (RR 2.0 IC95% 1.3 a 3.1). No hubo diferencias significativas en las respuestas en ACR20 y ACR50 entre tocilizumab y los otros agentes biológicos (inhibidores de TNF- $\alpha$ , abatacept o rituximab).

Table 3 Relative Treatment Effect for ACR20/50/70 Responses in DMARD-IR Patients (Base Case Analysis)		
	Fixed-Effects Model Relative Risk (95% CrI)	Random-Effects Model Relative Risk (95% CrI)
Biologic agent vs placebo		
ACR20 <sup>a</sup>		
Tocilizumab	2.0 (1.9, 2.2)	2.1 (1.6, 2.5)
TNF- $\alpha$ inhibitors	1.9 (1.7, 2.1)	2.0 (1.7, 2.3)
Abatacept	1.9 (1.7, 2.1)	1.9 (1.4, 2.3)
Rituximab	1.8 (1.5, 2.2)	1.9 (1.3, 2.5)
ACR50 <sup>a</sup>		
Tocilizumab	3.5 (3.0, 4.0)	3.6 (2.5, 5.0)
TNF- $\alpha$ inhibitors	2.8 (2.4, 3.2)	3.2 (2.5, 4.3)
Abatacept	2.7 (2.2, 3.3)	2.7 (1.7, 4.0)
Rituximab	2.8 (1.8, 4.0)	2.9 (1.5, 4.9)
ACR70 <sup>b</sup>		
Tocilizumab	6.8 (4.9, 9.4)	6.9 (4.5, 10.8)
TNF- $\alpha$ inhibitors	3.8 (3.1, 4.8)	4.0 (3.0, 6.0)
Abatacept	3.4 (2.5, 4.8)	3.6 (2.2, 6.2)
Rituximab	4.3 (2.2, 8.9)	4.4 (1.9, 10.5)
Pairwise comparison of biologic agents		
ACR20 <sup>a</sup>		
Tocilizumab vs TNF- $\alpha$ inhibitors	1.1 (1.0, 1.2)	1.1 (0.8, 1.3)
Tocilizumab vs abatacept	1.1 (1.0, 1.2)	1.1 (0.8, 1.6)
Tocilizumab vs rituximab	1.1 (0.9, 1.4)	1.1 (0.8, 1.7)
Abatacept vs TNF- $\alpha$ inhibitors	1.0 (0.9, 1.1)	0.9 (0.7, 1.2)
Rituximab vs TNF- $\alpha$ inhibitors	1.0 (0.8, 1.2)	1.0 (0.6, 1.3)
Rituximab vs abatacept	1.0 (0.8, 1.2)	1.0 (0.7, 1.5)
ACR50 <sup>a</sup>		
Tocilizumab vs TNF- $\alpha$ inhibitors	1.3 (1.1, 1.5)	1.1 (0.7, 1.6)
Tocilizumab vs abatacept	1.3 (1.0, 1.6)	1.3 (0.8, 2.3)
Tocilizumab vs rituximab	1.3 (0.9, 1.9)	1.2 (0.7, 2.5)
Abatacept vs TNF- $\alpha$ inhibitors	1.0 (0.8, 1.2)	0.9 (0.5, 1.3)
Rituximab vs TNF- $\alpha$ inhibitors	1.0 (0.7, 1.5)	0.9 (0.5, 1.6)
Rituximab vs abatacept	1.0 (0.7, 1.5)	1.1 (0.5, 2.1)
ACR70 <sup>b</sup>		
Tocilizumab vs TNF- $\alpha$ inhibitors	1.8 (1.2, 2.6)	1.7 (1.0, 2.8)
Tocilizumab vs abatacept	2.0 (1.3, 3.1)	1.9 (1.0, 3.6)
Tocilizumab vs rituximab	1.6 (0.7, 3.3)	1.6 (0.6, 4.0)
Abatacept vs TNF- $\alpha$ inhibitors	0.9 (0.6, 1.2)	0.9 (0.5, 1.5)
Rituximab vs TNF- $\alpha$ inhibitors	1.1 (0.5, 2.4)	1.1 (0.4, 2.6)
Rituximab vs abatacept	1.3 (0.6, 2.8)	1.2 (0.5, 3.2)

ACR, American College of Rheumatology; CrI, credibility interval; DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug; IR, inadequate response; RR, relative risk; TNF, tumor necrosis factor.

<sup>a</sup>For the ACR20 and ACR50 categories, the random-effects model was considered more appropriate.

<sup>b</sup>For the ACR70 category, the fixed-effects model was considered more appropriate.



**Singh et al (2010)**<sup>16</sup> Realizaron una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con AR utilizando los datos publicados de los ensayos controlados aleatorios o cuasi-aleatorios (ECAs). Se incluyeron ocho ECA en esta revisión sistemática, con 3334 participantes; 2233 tratados con tocilizumab y 1101 controles. 4 ensayos aleatorios compararon tocilizumab frente a placebo en adultos con AR que reciben metotrexato/FAME (Charisma 2006, Radiate 2008, Toward 2008 y Option 2008).

Compararon tocilizumab 8mg/kg (dosis recomendada) más MTX/FAME con placebo más MTX/FAME durante 4 semanas. Se midieron:

Mejora de los criterios de la ACR en 16-24 semanas en los análisis de 4 ensayos con 2063 pacientes:

Tasa de respuesta ACR20

(RR) 2.53 (IC 95%: 1.88 a 3.39)

NNT 2-5 asumiendo la tasa de respuesta del 23% en el placebo

Tasa de respuesta ACR50

RR 3.79 (IC 95% 2.39 a 6)

NNT 2-8 suponiendo que la tasa de respuesta del 23% en el placebo

Tasa de respuesta ACR70

RR 5.94 (IC 95% 2.83 a 12.48)

NNT 3-17 asumiendo la tasa de respuesta del 23% en el placebo

Mejora en la puntuación Health Assessment Questionnaire-Disability Index (diferencia media de -0,29, IC 95%: -0.34 a -0.23) en el análisis de 3 ensayos con 1964 pacientes.

Aumento de la remisión (Disease Activity Score en 28 articulaciones < 2.6) en el análisis de 3 ensayos con 1946 pacientes

RR 10.63 (IC 95% 6.9 a 16.38)

NNT 3-6 asumiendo un 2,8% de remisión en el placebo

### **Dynamed**<sup>17</sup>

La siguiente revisión realizada por Dynamed está basada en 2 revisiones sistemáticas: Una revisión sistemática más reciente (Pharmacotherapy 2010 Apr;30 (4):339) que incluyó ensayos aleatorizados controlados contra placebo de inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa (con o sin tratamiento concomitante con metotrexato en ambos grupos) y una revisión sistemática más antigua (Health Technol Assess 2006 Nov; 10(42):1) que incluyó algunos ensayos usando FAMEs concomitantes distintos de metotrexato (por lo tanto los resultados difieren numéricamente) y se utilizaron para confirmar estudios de alta calidad.

En los resultados de la primera revisión sistemática se observaron los siguientes resultados:

A corto plazo:

- Etanercept alcanzó tasas de respuestas más altas en comparación con adalimumab e infliximab  
Etanercept incrementó las tasas de respuesta después de 6 meses en el análisis de 5 estudios con 778 pacientes para:
  - o ACR20 (RR 2.94, IC95% 2.27-3.81; NNT 2-5 5 para el control de la tasa de eventos del 19%).

<sup>16</sup> Singh Jasvinder A, Beg Saba, Lopez-Olivo Maria Angeles. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010.Issue 7. Art. N°: CD008331. DOI: 10.1002/14651858.CD008331.pub7

<sup>17</sup> DynaMed. Arthritis Rheumatoid.2014



- ACR50 (RR 5.28, IC95% 3.12-8.92; NNT 2-8 5 para el control de la tasa de eventos del 6%).
- Adalimumab alcanzó tasas de respuestas más altas en comparación a etanercept e infliximab  
Adalimumab incrementó las tasas de respuesta a las 12-26 semanas en el análisis de 9 estudios con 2477 pacientes para:
  - ACR70 (RR 5.36, IC95% 3.76-7.64; NNT 5-12 para el control de la tasa de eventos del 3%).

A largo plazo:

- Adalimumab alcanzó tasas de respuestas más altas en comparación a Etanercept.  
Adalimumab incrementó las tasas de respuesta a las 52 semanas en el análisis de 3 estudios con 1344 pacientes para:
  - ACR20 (RR 1.85, IC95% 1.07-3.19; NNT 2-5 para el control de la tasa de eventos del 39%)
  - ACR50 (RR 2.8, IC95% 1.16-6.77; NNT 3-7 para el control de la tasa de eventos del 24%).
  - ACR70 (RR 3.23, IC95% 1.37-7.61; NNT 5-12 para el control de la tasa de eventos del 14%)
- Infliximab fue asociado con un aumento de las tasas de respuesta después de 1-2 años en el análisis de 3 ensayos, pero estos resultados fueron limitados porque:
  - Un estudio grande que carecía del análisis por intención de tratar
  - Los resultados no fueron estadísticamente significativos para ACR20 y ACR70

Para los pacientes con una duración de la enfermedad <3 años y sin exposición previa al metotrexato:

- Adalimumab marginalmente fue menos efectivo que metotrexato para reducir los síntomas, pero más eficaz para frenar el daño articular radiográfico.
- Etanercept marginalmente fue más efectivo y mejor tolerado que metotrexato.

**Donahue et.al (2008)<sup>18</sup>.** La finalidad de esta revisión fue comparar los beneficios y riesgos de los FAMEs antireumáticos en pacientes adultos con artritis reumatoidea. De los 101 estudios seleccionados 49 (48.5%) recibieron el apoyo de compañías farmacéuticas, 20 (19.8%) del gobierno o fondos independientes y 11 (10.9%) por una combinación de financiación farmacéutica y la gubernamental. No se determinó la fuente de apoyo de los 21 estudios restantes (20.8%).

En esta revisión se incluyeron 42 estudios cabeza a cabeza algunos de buena calidad para cada comparación de los FAMEs (Tabla 1). Asimismo, se incluyó 1 estudio no randomizado, 9 estudios placebo controlado, 8 revisiones sistemáticas y 58 estudios observacionales. La mayoría de los estudios de esta revisión fueron ensayos de eficacia a corto tiempo y en poblaciones muy seleccionadas con pocas condiciones de comorbilidad. Muchos estudios incluidos fueron de calidad moderada.

La mejoría clínica se evaluó de acuerdo a los criterios de respuesta del American College of Rheumatology (ACR) ACR20 y la progresión radiológica mediante el Score Sharp o Puntuaciones de Sharp-van der Heijde.

Para evaluar la calidad de vida usaron el Health Assessment Questionnaire (HAQ) o el formato corto 36 (SF-36).

<sup>18</sup> Katrina E. Donahue, MD, MPH; Gerald Gartlehner, MD, MPH; Daniel E. Jonas, MD, MPH; Linda J. Lux



Table 1. Summary of Head-to-Head Reviewed Studies, by Drug Comparison\*

Intervention	Study Design	Studies, n	Quality		Participants, n
			Good	Fair	
Corticosteroids vs. corticosteroids	RCT	1	–	1	143
Synthetic DMARDs vs. synthetic DMARDs	RCT	6	–	6	2318
	Meta-analysis	1	1	–	1732
Synthetic DMARD combinations	RCT	9	4	5	1877
	Observational	2	–	2	40 844
Biological DMARDs vs. biological DMARDs	RCT	1	–	1	242
	Non-RCT	1	–	1	369
	Meta-analysis	4	2	2	12 995†
	Observational	2	–	2	2320
Biological DMARDs vs. synthetic DMARDs	RCT	2	–	2	1431
	Non-RCT	1	–	1	369
	Observational	2	–	2	2454
Biological DMARD + synthetic DMARD combinations	RCT	7	1	6	4354
	Observational	3	2	1	7288

\* Numbers do not sum to total number of included studies because some studies had multiple groups in different drug comparison categories. DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; RCT = randomized, controlled trial.

† Number reported for 3 of 4 studies.

En el análisis de la evaluación de la eficacia y seguridad se realizaron varias comparaciones entre ellas tenemos:

FAME biológicos vs FAME biológicos

FAME biológicos vs FAME sintéticos

**FAME biológicos vs FAME biológicos.-** Ningún ensayo aleatorio comparó un FAME biológico con otro. La evidencia de estudios cabeza a cabeza se limita a un ensayo de efectividad no aleatorizado de etiqueta abierta y 2 estudios de cohortes prospectivos que comparan etanercept con infliximab. Los estudios de cohorte reportaron una respuesta más rápida para etanercept durante los primeros meses, pero no hay diferencias clínicamente importantes en la eficacia a partir de entonces. El inicio más rápido de etanercept podría ser atribuible a los ajustes de dosis necesarias para los pacientes tratados con infliximab. Un estudio, sin embargo, atribuyó las diferencias a una menor tasa de adherencia entre los pacientes tratados con infliximab que entre los que recibieron etanercept. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de las comparaciones indirectas ajustadas basadas en un estudio de buena calidad y 3 meta-análisis de calidad moderada.

Comparaciones indirectas ajustadas tampoco mostraron diferencias en la eficacia entre los fármacos inhibidores del FNT (adalimumab, etanercept, infliximab) y con respecto a ACR20 y ACR50, indicaron que anakinra tiene menor eficacia que los medicamentos inhibidores del FNT. Aunque no todos los resultados alcanzaron significancia estadística, anakinra tuvo tasas consistentemente más bajas de respuesta de ACR20 (riesgo relativo, 1.64 [IC, 1.04-2.56]) y ACR50 (riesgo relativo, 1.89 [IC, 0.98-3.57]) que los inhibidores del FNT como una clase.

**FAME biológicos vs FAME sintéticos.-** Tres estudios compararon la eficacia de 2 inhibidores de FNT (adalimumab o etanercept) con metotrexato. Dos estudios enrolaron exclusivamente pacientes naive a metotrexato con artritis reumatoidea de inicio temprano. El tercer estudio incluyó de pacientes naive a metotrexato y pacientes que habían fracasado al tratamiento con FAMEs sintéticos diferentes a metotrexato.

No se encontró diferencias substanciales o clínicamente importantes en respuesta clínica, capacidad funcional o calidad de vida entre adalimumab o etanercept y metotrexato en alguno de los 3 estudios: etanercept, adalimumab y metotrexato alcanzaron 25% de remisión.

Las respuestas radiográficas fueron mejores para los FAMEs biológicos, en el estudio ERA el 72% de los pacientes recibieron etanercept y el 60% recibieron metotrexato

p=0.007 no presentaron progresión de la enfermedad mediante las pruebas radiográficas, durante 12 meses de seguimiento.

En un estudio de cohorte prospectivo con pacientes que habían fallado al tratamiento con FAMEs biológicos tenían después de 12 meses mayores odds, 4 veces para alcanzar independencia funcional y dos veces para alcanzar la remisión que los pacientes que recibieron FAMEs sintéticos. En ambos grupos solo la mitad de pacientes quienes tenían remisión a los 6 meses alcanzaron una remisión sostenida hasta 12 meses.

Un resumen de los resultados obtenidos en estas dos comparaciones se muestra en la siguiente tabla:

**Table 2. Summary of Comparative Findings on Efficacy and Harms of Rheumatoid Arthritis Drugs**

Key Comparisons	Efficacy (Strength of Evidence)	Harms (Strength of Evidence)
<b>Monotherapy vs. monotherapy</b>		
<b>Biological DMARDs</b>		
<b>Biological DMARDs vs. biological DMARDs</b>		
Anti-TNF drugs (adalimumab, etanercept, infliximab) vs. anti-TNF drugs	Similar ACR 20 and ACR 50 response rates among anti-TNF drugs (Moderate)	Insufficient evidence (Low)
Biological DMARDs vs. biological DMARDs	3 indirect comparisons based on fair- and good-quality meta-analyses consistently showed anakinra to have lower ACR 20 and ACR 50 response rates than anti-TNF drugs as a class (Moderate)	Risk for injection site reactions higher for anakinra than for adalimumab and etanercept (Moderate)
<b>Biological DMARDs vs. synthetic DMARDs</b>		
Anti-TNF drugs vs. methotrexate	In patients with early RA, similar clinical response, functional capacity, and quality of life between adalimumab or etanercept and methotrexate; in patients receiving biological DMARDs, better radiographic outcomes than synthetic DMARDs (Moderate)  In patients whose initial RA treatment failed, greater functional independence and remission for anti-TNF drugs as a class than synthetic DMARDs as a class (Moderate)	No obvious major differences in adverse events in efficacy studies (Low) Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events (Low)

**Breedveld et. al<sup>19</sup>**, realizó un estudio con la finalidad de evaluar la eficacia de la adalimumab + metotrexato en comparación con adalimumab o metotrexato en pacientes con AR de inicio temprano sin tratamiento previo con metotrexato. Los resultados observados fueron los siguientes:

- La terapia combinada con adalimumab y metotrexato resultó en una respuesta ACR significativamente mayor durante durante los dos años de seguimiento en comparación a la monoterapia de metotrexato o adalimumab. No se presentaron diferencias significativas entre las monoterapias adalimumab vs metotrexato.
- El porcentaje de pacientes sin progresión en el daño estructural en las articulaciones evaluado mediante el Índice Total de Sharp modificado (cambio de la línea base del Índice Total de Sharp [TTS] ≤ 0,5) fue significativamente mayor con la terapia combinada adalimumab/metotrexato en comparación con la monoterapia con metotrexato o con adalimumab, durante los dos años.
- El índice de discapacidad evaluado mediante el cuestionario HAQ y del componente físico del SF 36 mostró una mejora superior (p<0.001) para la

<sup>19</sup> Breedveld F., Weisman M., Kavanaugh A., Cohen S., Pavelka K.. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):26-37.



combinación adalimumab/metotrexato frente a la monoterapia con metotrexato o con adalimumab, durante 2 años.

- La remisión clínica (definida como DAS28 < 2.6) se alcanzó en mayor porcentaje en la combinación adalimumab/metotrexato.

Características del estudio:

Estudio	Diseño	Población	Tiempo de seguimiento	Intervención
Estudio Premier Breedveld	ECA doble ciego multicéntrico	799 con agresiva AR < 3 años NAIVE a MTX	2 años	1. Adalimumab 40mg + MTX en semanas alternas 2. MTX semanal 3. Adalimumab 40mg en semanas alternas

Resultados del estudio PREMIER:

	AD+MTX		AD		MTX		p AD+MTX/AD y MTX	p AD/MTX
	Tiempo de seguimiento							
	1 año	2 año	1 año	2 año	1 año	2 año		
ACR 50	62%	S	41%	S	46%	S	<0.001 <0.001	NS NR
TSS	1.3	1.9	3.0	5.5	5.7	10.4	0.002(AD)/<0.001(MTX) <0.001	<0.001 <sup>+</sup>
DAS 28	43%	49%	23%	25%	21%	25%	<0.001 <0.001	NR
HAQ DI	-1.1±0.6	-1.1 ± 0.7	-0.8± 0.7	-0.9± 0.7	-0.8± 0.6	-0.9± 0.6	<0.001 <0.05 MTX P=0.058	NR

S= RESPUESTA SOSTENIDA

En este estudio se observa que las variables relevantes como son la evaluación de la calidad de vida-discapacidad (HAQ DI) y remisión (DAS28) no presentan diferencias entre adalimumab y metotrexato. También no se han encontrado diferencias significativas con ACR50.

**Ambition trial (2010)**<sup>20</sup> En un ensayo aleatorizado, que evaluó la eficacia de tocilizumab vs metotrexato, no se indica ocultamiento de la asignación. Se incluyeron 673 pacientes adultos con moderada a severa AR y recibieron al azar 1 de 3 tratamientos durante 24 semanas.

- Tocilizumab 8 mg kg IV cada 4 semanas.
- Metotrexato en capsulas empezando con 7.5mg/semana y luego aumentar a 20mg/semana por 8 semanas.
- Placebo por 8 semanas y luego tocilizumab 8mg/kg IV cada 4 semanas.

Los resultados no fueron reportados para los 101 pacientes en el grupo con placebo. Comparando tocilizumab vs metotrexato a las 24 semanas:

- Respuesta ACR20 en 69.9% frente a 52.5% (p <0.001 NNT 6).
- Respuesta ACR50 en 44.1% frente a 33.5% (p = 0.002 NNT 10).
- Respuesta ACR70 en 28% frente a 15.1% (p <0.001 NNT 8).

<sup>20</sup> Jones G. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis 2010;69:88–96. doi:10.1136/ard.2008.105197.



- Puntuación DAS28 <2.6 en el 33.6% frente a 12.1% (p no informado, NNT 5).

### 6. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

**DynaMed (2014)**<sup>21</sup>. En esta base de datos se encontró la siguiente información sobre la seguridad de los FAMEs biológicos.

- Inhibidores TNF. Los eventos adversos y las precauciones para evitarlos incluyen:
  - o Aumento de la susceptibilidad a las infecciones, incluida la reactivación de la tuberculosis (se debe realizar prueba de detección de TB antes de iniciar y dar tratamiento si estuviera presente).
  - o Pueden producirse reacciones de anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad durante la administración; reacciones frecuentes en el lugar de inyección.
  - o No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento.
  - o Se debe evitar la combinación de abatacept o anakinra con inhibidores del TNF.
  - o Los inhibidores de TNF aumentan el riesgo de malignidad pero el riesgo puede limitarse a las dosis altas.
  - o Los inhibidores de TNF pueden estar asociados con el inicio o empeoramiento de insuficiencia cardíaca pero la evidencia inconsistente.
- Rituximab tiene ADVERTENCIA por las reacciones fatales relacionadas con la infusión, el síndrome de lisis tumoral, reacciones mucocutáneas graves, y leucoencefalopatía multifocal progresiva.

**Donahue et.al (2008)**<sup>22</sup>. En esta revisión sobre la seguridad de los FAMEs biológicos se obtuvieron los siguientes resultados:

#### FAMEs biológicos vs FAMEs biológicos

- En una revisión sistemática incluida en la revisión realizada por Donahue et. al, se han reportan los siguientes eventos adversos:

Evento adverso	Frecuencia
Diarrea	7% a 18%
Dolor de cabeza	12% a 18%
Reacciones en el sitio de inyección	19% a 56%
Náuseas	8% a 20%
Rinitis	8% a 18%
Infecciones de las vías respiratorias superiores	9% a 24%

- En la revisión de Donahue et. al, los estudios de extensión a largo plazo y la vigilancia posterior a la comercialización, reportaron que las tasas de eventos adversos no aumentaron con el tiempo.
- En un ensayo abierto no aleatorizado con un seguimiento de 12 meses, incluido en la revisión de Donahue et. al, etanercept e infliximab presentaron tasas similares de eventos adversos (por ejemplo, 7 vs 10 eventos adversos graves por cada 100 años).
- En una revisión sistemática de buena calidad, que se incluyó en la revisión de Donahue et. al, las tasas medias de incidencia bruta de reacciones en el sitio de

<sup>21</sup> Arthritis Rheumatoide.DynaMed 2014.

<sup>22</sup> Donahue K; Gartlehner G; Jonas D; Lux L; Thieda P and Et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis



la inyección fueron sustancialmente más altos en los pacientes que recibieron anakinra (67.2% [IC, 38.7% a 95.7%]) que en los pacientes que recibieron adalimumab (17.5% [IC, 7.1% a 27.9%]) o etanercept (22.4% [IC, 8.5% a 36.3%]).

- En un estudio prospectivo de cohortes, incluido en la revisión de Donahue et. al las tasas de infecciones graves fueron similares para adalimumab, etanercept e infliximab (51.9 eventos por 1000 personas-año, 51.3 eventos por 1000 personas-año, y 55.2 eventos por 1000 personas-año, respectivamente). Sin embargo, 3 estudios observacionales de calidad moderada, en base al sistema de Información sobre Eventos Adversos de la Food and Drug Administration (EE.UU), indicaron que el infliximab puede tener un mayor riesgo de infecciones granulomatosas que etanercept (239 vs 74 infecciones por cada 100000 pacientes).

	Tasas de Infecciones graves eventos/1000 personas año
Adalimumab	51.9
Etanercept	51.3
Infliximab	55.2

- La evidencia sobre las tasas de interrupción comparativa se limita a 3 estudios observacionales. En un estudio de cohorte retrospectivo con una gran población, más pacientes interrumpieron el tratamiento con anakinra (41%) que etanercept (31%,  $p = 0.004$ ) o infliximab (35%,  $p=0.03$ ).

### FAMEs biológicos vs FAMEs sintéticos

La frecuencia de los eventos adversos, como dolor de cabeza, infecciones del tracto respiratorio superior, rinitis o diarrea, fueron generalmente similares entre los FAMEs biológicos y sintéticos.

El estudio ERA, sin embargo, reportó tasas altas significativas de úlceras en la boca (14% vs 5%,  $p < 0.050$ ) y náuseas (29% vs 17%,  $p < 0.050$ ). Para los pacientes que recibieron metotrexato en comparación de los que recibieron etanercept. No se pudo evaluar diferencias de eventos raros y acontecimientos adversos graves debido a que los estudios fueron demasiado pequeños.

En un estudio prospectivo abierto de 12 semanas, con 6610 participantes, eventos adversos graves se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes recibir adalimumab o adalimumab más 1 FAME (7.3% vs 5.5%, valor  $p$  no informado).

## 7. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Malotki et al,<sup>23</sup> realizaron una revisión sistemática de los estudios publicados sobre los costes y costo efectividad de los medicamentos, para los pacientes con AR que no habían respondido a un inhibidor de FNT y una revisión de los expedientes presentados a NICE por los fabricantes de las tecnologías así como las evaluaciones económicas basadas en el modelo de la relación costo-efectividad de las tecnologías desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (NHS).

En la revisión sistemática fueron incluidos cuatro estudios: dos estudios evaluaron ABT y dos RTX. Uno de los estudios de RTX fue basado en la realidad de Reino Unido. De todos solo uno no realizó análisis de coste-utilidad, los resultados fueron reportados como costo de años ganados ajustados por calidad de vida (AVAC).

<sup>23</sup> K Malotki, P Barton, A Tsourapas, AO Uthman, Z Liu, Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2011; Vol. 15: No. 14



En un estudio se realizó análisis de costo-efectividad y los resultados fueron informados en costo por caso adicional de bajo estado de actividad enfermedad logrado (DAS28 menor o igual a 3.2) y el costo por la remisión adicional ganado (DAS28 inferior a 2.6). Todos los estudios utilizaron un modelo analítico de decisión.

Los modelos variaron en algunos aspectos importantes: el tipo de modelo utilizado, secuencia de los medicamentos, tratamientos de comparación y horizonte temporal. No había disparidad en la selección de perspectivas elegidos para los análisis. Un estudio informó los costos que incluyen tanto desde una perspectiva de la atención sanitaria, así como los costes indirectos y los costes de los cuidados informales; la inclusión de estos costos mejora la relación coste-eficacia de la droga. Una comparación directa de la relación costo-efectividad incremental (ICER) entre los estudios no fue posible debido a los diferentes enfoques del modelo, en determinado horizonte de tiempo, el país de origen y el punto de vista elegido.

En una evaluación económica independiente en el caso de los medicamentos de referencia todos los agentes biológicos se compararon con un FAME recién iniciado uno contra el otro. En la comparación de los FAMEs los ICERs (en AVAC), fueron:

- ADA £ 34 300;
- ETN £ 38 800;
- IFX £ 36 200;
- RTX, £ 21 200; y para
- ABT £ 38 600.

RTX domina los inhibidores de TNF y el ICER de ABT en comparación con RTX es más de £ 100000 (por AVAC). Estos resultados están sujetos a una gran incertidumbre. Importante manejo de la incertidumbre fue encontrada en el análisis del escenario para incluir las suposiciones sobre progresión HAQ en los tratamientos biológicos, la ecuación que relaciona HAQ a la calidad de vida, y para las comparaciones que involucran a RTX en el tiempo asumido entre los tratamientos. La inclusión del costo de los AE para terapias biológicas no modificó los resultados.

Las limitaciones de esta revisión se refieren sobre todo a factores fuera del control del grupo de evaluación. La principal limitación de la evaluación fue la escasez de pruebas a partir de ECA para evaluar la eficacia clínica de los tres inhibidores de TNF y una completa ausencia de auténticos ensayos de cabeza a cabeza que comparan las cinco tecnologías de unos contra otros, contra otros agentes biológicos o en contra de recién iniciados, FAME previamente inéditas. Se identificaron muchos estudios observacionales. Los datos de estos estudios pueden ser confundidos por muchos factores tales como la actividad de la enfermedad de base del paciente, antecedentes de la terapia y los métodos de selección y seguimiento de los pacientes y el análisis de datos. El agrupamiento de los datos no se realizó debido a la heterogeneidad entre los estudios sobre estos aspectos.

Los investigadores concluyen que existe una falta de pruebas de buena calidad para comparar directamente la eficacia de las cinco tecnologías de cabeza a cabeza. Esto impone importantes incertidumbres con respecto a cualquier evaluación de su costo efectividad relativa.

Una comparación indirecta ajustada sugiere que no hay diferencia significativa en la eficacia entre RTX y ABT, los cuales son apoyados por pruebas de ECA de buena calidad.

Los datos existentes no permiten una cuantificación fiable de la eficacia de los inhibidores de TNF en comparación con RTX y ABT.



Un Modelo Independiente compara cada una de las cuatro tecnologías con RTX (se que se recomiendan en la guía NICE actual) sugiere RTX dominante con respecto a ADA, ETN e IFX y un ICER estimado de £ 131.000 (por AVAC) para ABT comparación con RTX.

Hay una falta de pruebas que comparan la eficacia de las cinco tecnologías recién iniciados y en FAME inexperimentadas.

Hay una falta de pruebas que comparan directamente la eficacia de las cinco tecnologías con otros agentes biológicos. Evidencia de buena calidad de los ECA sugiere RTX y ABT son más efectivas que la atención de apoyo (incluyendo FAME en curso que habían proporcionado un control inadecuado de la enfermedad). Los datos de estudios observacionales sugieren que el uso de un inhibidor de TNF alternativa después de los pacientes han experimentado una respuesta inadecuada a un primer inhibidor de TNF puede ofrecer algún beneficio, pero siguen existiendo importantes incertidumbres en cuanto a la magnitud de los efectos del tratamiento y cómo éstos se traducen en costos eficacia.

Comparación de costos del tratamiento evaluado frente a otras alternativas						
MEDICAMENTO						
	Tocilizumab vial 20mg/ml x 4ml 20mg/ml x 10ml	Infliximab vial 100mg	Adalimumab jeringa precargada 40mg	Etanercept jeringa 25mg Etanercept jeringa 50mg	Rituximab vial 500mg	Metotrexato 50mg inyectable
<b>Costo/Unidad S/.</b>	634.62 <sup>24</sup> 1586.53 <sup>25</sup>	2387.80 <sup>26</sup>	2109.23 <sup>27</sup>	420.40 <sup>28</sup> 782.15	3124 <sup>29</sup>	47.50 <sup>30</sup>
<b>Posología</b>	8mg/kg IV cada 4 semanas	3mg/kg IV semana 0, 2 y 6, luego c/8 semanas	40mg sc c/2 semanas	25mg SC 2v/semana  50mg SC/semana	1000mg IV días 1 y 15 (1 o 2 ciclos)	12.5- 25mg SC semanal
	14 semanas/año 42 unidades de 10ml 98 unidades de 4ml	10 semanas/año 20 unidades	28 semanas/año  28 unidades	56 semanas/año 112 unidades de 25mg  56 semanas/año 56 unidades de 50mg	(1 o 2 ciclos)	56 semanas/año 56 unidades

<sup>24</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Nacional de Salud del Niño. 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>25</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Fondo de salud Personal de la policía Nacional (FOSPOLI). 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>26</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). EsSalud. 2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>27</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). EsSalud. 2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>28</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). EsSalud. 2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>29</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>30</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios. DIGEMID.MINSA. Julio 2014



Comparación de costos del tratamiento evaluado frente a otras alternativas						
MEDICAMENTO						
	Tocilizumab vial 20mg/ml x 4ml 20mg/ml x 10ml	Infliximab vial 100mg	Adalimumab jeringa precargada 40mg	Etanercept jeringa 25mg Etanercept jeringa 50mg	Rituximab vial 500mg	Metotrexato 50mg inyectable
Coste/ tratamiento/ año S/.	S/. 66 634.26 S/. 62 192.76	S/. 47 756.00	S/. 59 058.44	S/. 47 084.80 S/. 43 800.40	S/. 12 496 S/. 24 992	S/. 2 660
	65kg=520mg 3 unidades de 20mg/mlx10ml 7 unidad de 20mg/mlx4ml	65kg=195mg 2 unidades				

## 8. Resumen del estatus regulatorio

Adalimumab, Etanercept, Infliximab se encuentran autorizados para Artritis Reumatoidea, Artritis Juvenil Idiopática y Psoriasis por las siguientes Agencias Regulatoras de Medicamentos:

Food and Drug Administration (FDA)

Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Tocilizumab solo está autorizado para Artritis Reumatoidea y Artritis Idiopática Juvenil.

## Listo Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS)

No se encuentran considerados.

## 9. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a los medicamentos Adalimumab inyectable, Tocilizumab inyectable, Infliximab inyectable y Etanercept inyectable para el tratamiento de artritis reumatoide, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por lo siguiente:

- A la fecha no se ha evidenciado que hayan estudios de calidad metodológica que comparen biológicos contra sintéticos.
- A corto plazo no hay diferencias entre eficacia y seguridad entre ellos.
- A largo plazo no hay información respecto a su eficacia y seguridad en una enfermedad catalogada como crónica.
- No están considerados como esquemas de tratamiento de primera y segunda línea.
- Para la indicación de artritis reumatoide, el PNUME incluye medicamentos de primera línea efectivos, seguros y a menor costo.