

**INFORME TÉCNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA**

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

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Etanercept 50mg inyectable
<b>Institución que lo solicita</b>	EsSalud
<b>Indicación solicitada:</b>	Artritis reumatoidea severa refractaria a tratamiento convencional.
<b>Número de casos anuales:</b>	No indica
<b>Motivo de la solicitud</b>	<b>Criterios fundamentales:</b> No indica <b>Criterios complementarios:</b> No indica

<b>Medicamento solicitado:</b>	Infliximab 100mg inyectable
<b>Institución que lo solicita</b>	EsSalud
<b>Indicación solicitada:</b>	Artritis reumatoidea refractaria a tratamiento
<b>Número de casos anuales:</b>	40 casos anuales
<b>Motivo de la solicitud</b>	<b>Criterios fundamentales:</b> No indica <b>Criterios complementarios:</b> No indica

<b>Medicamento solicitado:</b>	Tocilizumab 200mg/10ml inyectable
<b>Institución que lo solicita</b>	Hospital Nacional Arzobispo Loayza
<b>Indicación solicitada:</b>	Artritis reumatoide
<b>Número de casos anuales:</b>	16 casos anuales
<b>Motivo de la solicitud</b>	<b>Criterios fundamentales</b> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <b>Criterios complementarios</b> No especifica

<b>Medicamento solicitado:</b>	Adalimumab 40mg/0.8ml solución en jeringa prellenada
<b>Institución que lo solicita</b>	Hospital Daniel Alcides Carrión - Junin
<b>Indicación solicitada:</b>	Artritis reumatoidea severa refractaria a tratamiento convencional.
<b>Número de casos anuales:</b>	No indica
<b>Motivo de la solicitud</b>	<b>Criterios fundamentales</b> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <b>Criterios complementarios</b> No especifica



<b>Medicamento solicitado:</b>	Tocilizumab 200mg/10ml inyectable
<b>Institución que lo solicita</b>	Hospital Regional Docente Trujillo
<b>Indicación solicitada:</b>	Artritis reumatoidea activa moderada a severa refractaria a tratamientos convencionales.
<b>Número de casos anuales:</b>	06 casos anuales
<b>Motivo de la solicitud</b>	<b>Criterios fundamentales</b> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <b>Criterios complementarios</b> No específica

<b>Medicamento solicitado:</b>	Tocilizumab 200mg/10ml inyectable
<b>Institución que lo solicita</b>	Hospital Nacional Hipólito Unanue
<b>Indicación solicitada:</b>	Artritis reumatoidea activa moderada a severa refractaria a tratamientos convencionales
<b>Número de casos anuales:</b>	No indica
<b>Motivo de la solicitud</b>	<b>Criterios fundamentales</b> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <b>Criterios complementarios</b> Conveniencia

## II. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Etanercept Infliximab Adalimumab Tocilizumab
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Etanercept 25mg inyectable Etanercept 50mg inyectable Infliximab 100mg inyectable Adalimumab 40mg/0.8ml inyectable (jeringa prellanada). Tocilizumab 80mg/4mL inyectable Tocilizumab 200mg/10mL inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Etanercept 25mg solución inyectable : 01 RS Etanercept 50mg solución inyectable : 01 RS Infliximab 100mg inyectable : 02 RS Adalimumab 40mg/0.8mL inyectable : 01 RS Tocilizumab 80mg/4mL inyectable : 01 RS Tocilizumab 200mg/10mL inyectable : 01 RS Tocilizumab 162mg/0.9mL inyectable : 01 RS

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso noviembre 2017.

<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARME) convencionales:  Cloroquina 150mg tab Azatioprina 50mg tab Aurotiomalato 50mg/ml iny <u>Hidroxicloroquina</u> <u>Metotrexato 500mg inyectable</u> <u>Metotrexato 2.5 mg tableta</u> Penicilamina <u>Sulfasalazina 500mg tab</u>
--	---

### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con artritis reumatoide activa moderada a grave que han respondido inadecuadamente o han fracasado a terapia previa con Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales, el uso de FARMEs biológicos son más eficaces y seguros que el tratamiento habitual con FARMEs convencionales?

<b>P</b>	Pacientes con artritis reumatoide activa moderada a grave que han respondido inadecuadamente o han fracasado a terapia previa con Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales
<b>I</b>	FARMEs biológicos: adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab como monoterapia o asociados a FARMEs convencionales
<b>C</b>	Metotrexate y/o hidroxicloroquina y/o sulfasalazina
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Actividad de la enfermedad (Respuestas DAS28, ACR 20,50, 70 y EULAR,)</li><li>• Función física</li><li>• Daño en las articulaciones/progresión radiografica</li><li>• Dolor</li><li>• Mortalidad</li><li>• Fatiga</li><li>• Manifestaciones extraarticulares de la enfermedad</li><li>• Efectos adversos del tratamiento</li><li>• Calidad de vida relacionada con la salud.</li></ul>

#### b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso noviembre 2017.

<sup>3</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.



- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)
- No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

**Fuentes de información:**

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

**Fecha de búsqueda:** La búsqueda sistemática fue realizada hasta noviembre 2017

**Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed**

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	("biological therapy"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "biological therapy"[All Fields]) OR ("infliximab"[Supplementary Concept] OR "infliximab"[All Fields]) OR ("TNFR-Fc fusion protein"[Supplementary Concept] OR "TNFR-Fc fusion protein"[All Fields] OR "etanercept"[All Fields]) OR ("adalimumab"[Supplementary Concept] OR "adalimumab"[All Fields]) OR ("abatacept"[Supplementary Concept] OR "abatacept"[All Fields]) OR ("golimumab"[Supplementary Concept] OR "golimumab"[All Fields]) OR ("rituximab"[Supplementary Concept] OR "rituximab"[All Fields]) OR ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) Sort by: Best Match Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years; Humans  Resultados: 274 referencias	11 Revisiones sistemáticas y metanálisis.  01 Evaluación de Tecnología sanitaria

#### IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

##### **Artritis reumatoide**

La artritis reumatoide (AR) es una condición incapacitante crónica y progresiva caracterizado por la inflamación del tejido sinovial de las articulaciones. Puede causar sensibilidad, rigidez de las articulaciones y su destrucción progresiva, con síntomas que incluyen dolor y fatiga.<sup>4</sup>

En la artritis reumatoide, la membrana sinovial se espesa debido a un mayor número de células sinoviales, la infiltración de glóbulos blancos y la formación de nuevos vasos sanguíneos. El líquido sinovial aumenta dentro de la cavidad articular y se reduce la densidad mineral ósea adyacente a la articulación. Las erosiones del hueso pueden ocurrir en el margen de la articulación donde el tejido sinovial se encuentra con el cartílago y el hueso, y esto puede conducir a un daño irreversible a la estructura y la función de la articulación.<sup>4</sup>

En una revisión sistemática de 23 estudios que evaluaron la incidencia y prevalencia para la AR desde 10 países en 6 regiones del mundo la prevalencia global de Artritis reumatoide fue alrededor del 0.24% (IC95% 0.23-0.25%), 0.35% (IC95% 0.34-0.37%) en mujeres y 0.13% (IC95% 0.12-0.13%) en hombres.<sup>5</sup>

##### **Opciones de tratamiento:<sup>6</sup>**

Farmacos modificadores de la enfermedad (FARMEs)

1. Opciones de monoterapia incluyen:

Metotrexato (terapia inicial para la mayoría de pacientes con AR temprana o establecida).

Sulfasalazina.

Hidroxicloroquina.

Leflunomida

2. Opciones de doble terapia incluyen

Metotrexato más sulfasalazina

Metotrexato más hidroxicloroquina

Sulfasalazina más hidroxicloroquina

Combinaciones con leflunomida

3. Triple terapia consiste de metotrexato más sulfasalazina más hidroxicloroquina.

4. FARMEs adicionales (azatioprina, ciclosporina, minociclina, y oro) no incluido en la guía del American College Rheumatology (ACR) 2015 actualizado debido al uso infrecuente o falta de nueva evidencia desde la actualización del 2012.

FARMEs biológicos

1. Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF).

Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab

2. Biológicos no TNF: Abatacept, rituximab, tocilizumab.

<sup>4</sup> Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (TA195). National Institute for Health and Care Excellence. 2010. [www.nice.org.uk/guidance/ta195](http://www.nice.org.uk/guidance/ta195)

<sup>5</sup> Cross, M; et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann Rheum Dis 2014; 73:1316-1322. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204627

<sup>6</sup> Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) for rheumatoid arthritis. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

3. Anakinra no está incluido en la guía 2015 actualizado debido al uso infrecuente y falta de nueva evidencia desde la actualización del 2012.

Tofacitinib (considerado separado de otros FARMES por ACR)

### **Evaluación de la respuesta al tratamiento<sup>7</sup>**

Se han desarrollado varias herramientas para evaluar la respuesta al tratamiento en Artritis reumatoide:

Los criterios de respuesta al tratamiento del Colegio Americano de Reumatología (American College Rheumatology - ACR) inicial se denotó como un ACR20, que requirió una mejora del 20% en el conteo de articulaciones sensibles; una mejora del 20% en el conteo de articulaciones inflamadas; y una mejora del 20% en al menos tres de los siguientes cinco "elementos básicos": evaluación global del médico; evaluación global del paciente; dolor paciente; discapacidad autodeclarada (utilizando un instrumento validado); y la velocidad de sedimentación globular (VSG) / proteína C-reactiva (PCR).

La respuesta ACR ha sido ampliamente adoptada en ensayos controlados aleatorios (ECA), aunque los estudios han demostrado que el valor puede variar entre los ensayos debido al momento de la respuesta. Desde el inicio del ACR20, se han utilizado ampliamente otros dos criterios de respuesta (ACR50 y ACR70), que son similares a ACR20 y que difieren solo en el nivel de mejoras requeridas para que se indique como un respondedor.

El puntaje de actividad de la enfermedad (Disease Activity Score - DAS) es un sistema de puntaje alternativo desarrollado en Europa. Se calcula utilizando una fórmula que incluye recuentos de articulaciones sensibles e inflamadas (53 y 44 articulaciones, respectivamente), una evaluación de la salud general del paciente (en una escala de 0 a 100) y una medida de los marcadores inflamatorios circulantes. DAS28 es similar al DAS pero usa solo 28 articulaciones para la evaluación. Un puntaje DAS28 mayor que 5.1 indica alta actividad de la enfermedad, entre 3.2 y 5.1 moderada actividad de la enfermedad y menos de 3.2 baja actividad de la enfermedad. Un puntaje de menos de 2.6 indica la pérdida de la enfermedad. Una mejora en la puntuación DAS28 de 0,6 o menos se considera una respuesta deficiente, y las mejoras superiores a 1,2 puntos indican una buena respuesta.

Los criterios de respuesta de la Liga Europea contra el Reumatismo (European League Against Rheumatism - EULAR) se basan en la medida DAS, utiliza el cambio individual en DAS28 y el nivel de DAS28 alcanzado para clasificar a los participantes del ensayo como buenos, moderados o no respondedores (ver tabla). El Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) comprende un componente de los criterios de ACR y califica la capacidad para realizar actividades diarias; va de 0 (menos discapacidad) a 3 (discapacidad más grave). La puntuación de Sharp modificada mide el daño en las articulaciones evaluado radiográficamente, y se puntúa en estrechamientos y erosiones del espacio conjunto.

---

<sup>7</sup> Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (TA195). National Institute for Health and Care Excellence. 2010. [www.nice.org.uk/guidance/ta195](http://www.nice.org.uk/guidance/ta195)

TABLE 1 Determining EULAR response based on DAS28<sup>16</sup>

DAS28 at end point	Improvement in DAS28		
	> 1.2	> 0.6 and ≤ 1.2	≤ 0.6
≤ 3.2	Good	Moderate	Non
> 3.2 and ≤ 5.1	Moderate	Moderate	Non
> 5.1	Moderate	Non	Non

The shaded cells indicate where patients continue treatment based on current NICE technology appraisals guidance.

### Artritis reumatoide activa moderada a severa refractaria a Farmacos Antireumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) convencionales<sup>8</sup>

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) está dirigido hacia el control de la sinovitis y la prevención de lesiones articulares. En pacientes cuyo estado es resistente a un ciclo inicial de tratamiento con un medicamento antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) (convencional) no biológico, como el metotrexato (MTX), requiere de ajustes oportunos en el régimen de tratamiento para lograr un control eficaz de la enfermedad y evitar daños a las articulaciones.

El apoyo para un enfoque agresivo temprano del tratamiento se basa en las observaciones del daño articular, que en última instancia puede dar lugar a discapacidad, comienza temprano en el curso de la enfermedad y mientras más tiempo persiste la actividad de la enfermedad, es menos probable que el paciente responda al tratamiento. Se han obtenido mejores resultados del uso de FARME biológicos y no biológicos potentes y bien tolerados, utilizados solos y en combinación para inducir y mantener un control estricto de la enfermedad. Estos medicamentos y estrategias tienen el potencial de controlar la sinovitis y relentizar o incluso detener la progresión radiográfica.

#### Principios generales

Existen varios principios generales que son importantes en el tratamiento de todos los pacientes con artritis reumatoide (AR). Brevemente, estos incluyen:

- Logro y mantenimiento del control estricto de la actividad de la enfermedad, definida como la remisión o un estado de baja actividad de la enfermedad, sin comprometer la seguridad.
- Tratamiento de todos los pacientes diagnosticados con AR con FARMEs
- Uso de terapias antiinflamatorias, que incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides, para ayudar a controlar los síntomas hasta que los FARMEs entren en vigor.
- Evaluación y atención continua por un experto en el tratamiento de la AR, generalmente un reumatólogo

<sup>8</sup> S Cohen, MD. Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial nonbiologic DMARD therapy UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

Es importante determinar si los síntomas articulares en pacientes con AR persistentemente sintomática se deben a una artritis inflamatoria activa o son el resultado de un daño estructural que es poco probable que responda a fármacos antiinflamatorios y FARME no biológicos o biológicos.

Definición de resistencia a la terapia inicial con FARME no biológicos: La resistencia a la terapia FARME inicial no biológica (convencional) se define como una de las siguientes:

- Fracaso para lograr la remisión o baja actividad de la enfermedad dentro de tres a seis meses de iniciar metotrexate (MTX) u otra terapia FARME en dosis máximas toleradas dentro del rango terapéutico habitual.
- Requerimiento, además de FARME, para la terapia crónica con glucocorticoides, una dosis mayor de 5 a 7,5 mg/día de prednisona o equivalente para lograr o mantener la remisión o baja actividad de la enfermedad después de tres a seis meses de tratamiento con FARMES.
- Requerimiento para múltiples ciclos de tratamiento con glucocorticoides, en exceso de las dosis utilizadas para la terapia crónica, para el tratamiento de brotes recurrentes de la enfermedad en pacientes cuyas dosis de medicación se han aumentado al nivel máximo tolerado o aceptable.
- Progresión continua de enfermedad erosiva o daño estructural que no se explica por una desestabilización mecánica previa de las articulaciones

La resistencia o una respuesta inadecuada a la terapia posterior con FARME se pueden definir de manera similar, dependiendo de los objetivos del tratamiento en un paciente individual.

#### Terapias no farmacológicas y preventivas:

Una serie de medidas no farmacológicas y otras intervenciones médicas son importantes en el manejo integral de la AR, además de las terapias con medicamentos antiinflamatorios y antirreumáticos.

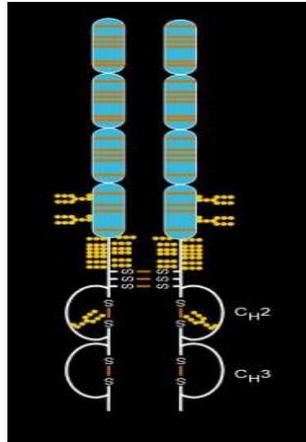
#### Farmacoterapia:

En pacientes resistentes a la terapia inicial con FARME, se agregan FARMES o se cambia a una FARME diferente o combinación de FARME, mientras se trata la inflamación activa con un tratamiento farmacológico antiinflamatorio. La elección del régimen FARME en pacientes resistentes al tratamiento inicial con FARME depende en gran medida de las respuestas a los medicamentos específicos que se han utilizado previamente. También se debe adaptar al paciente individual en función de sus condiciones comórbidas, consideraciones de fertilidad y preferencia por la vía de administración (oral versus parenteral), así como las limitaciones regulatorias o de seguro y el costo para el paciente. La elección entre los agentes disponibles depende de la terapia inicial con FARME y de la actividad de la enfermedad.

## V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

### ETANERCEPT<sup>9,10</sup>

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Código ATC: L04AB01



#### a. FARMACODINAMIA

##### Mecanismo de acción

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. Etanercept es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de superficie celular, y, por ello, inhibe la actividad biológica del TNF. El TNF y la linfoxina son citoquinas proinflamatorias que se unen a dos receptores de superficie diferentes: los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) 55-kilodalton (p55) y 75-kilodalton (p75). Ambos TNFR existen de forma natural unidos a la membrana y en forma soluble. Se cree que los TNFR solubles regulan la actividad biológica del TNF.

#### b. FARMACOCINÉTICA

##### Absorción.

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado de equilibrio estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de etanercept, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de  $1,65 \pm 0,66$  g/ml, y el área bajo la curva (AUC) fue de  $235 \pm 96,6$  g.h/ml.

Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoide fueron  $C_{max}$  de 2,4 mg/l frente a 2,6 mg/l,  $C_{min}$  de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l y el área bajo la curva (AUC) parcial de 297 mg.h/l vs 316 mg.h/l para 50 mg de etanercept una vez a la semana (n=21) vs 25 mg de Etanercept dos veces a la

<sup>9</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). ENBREL® (Etanercept) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>10</sup> European Medicines Agency (EMA). ENBREL® (Etanercept) [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

semana (n=16), respectivamente. En un ensayo abierto, cruzado, dos brazos de tratamiento, de dosis única, en voluntarios sanos, etanercept administrado como una inyección única de 50 mg/ml resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

### Distribución

Para describir la curva concentración - tiempo de etanercept, se requiere una curva biexponencial. El volumen central de distribución de etanercept es 7,6 l, mientras que el volumen de distribución en el estado estacionario es de 10,4 l.

### Eliminación

Etanercept se elimina lentamente del organismo. La semivida es larga, aproximadamente 70 horas. El aclaramiento en pacientes con artritis reumatoide es de aproximadamente 0,066 l/h, algo inferior al valor de 0,11 l/h observado en voluntarios sanos.

Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

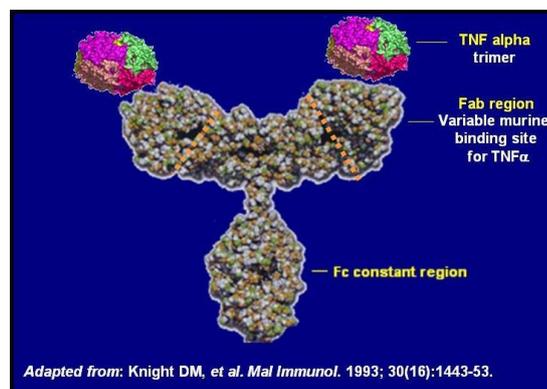
### Linealidad

La proporcionalidad de la dosis no ha sido formalmente evaluada, pero no hay saturación aparente del aclaramiento a lo largo del rango de dosis.

## **INFLIXIMAB**<sup>11,12</sup>

### **a. FARMACODINAMIA**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) código ATC: L04AB02.



### Mecanismo de acción

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF  $\alpha$  pero no a la linfotóxina  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

<sup>11</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). REMICADE ® (Infliximab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>12</sup> European Medicines Agency (EMA). REMICADE ® (Infliximab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

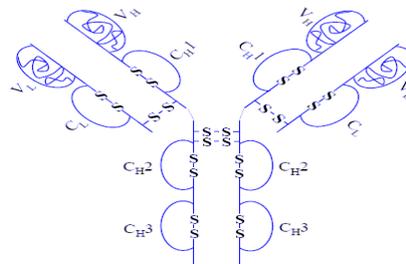
## b. FARMACOCINÉTICA

Las perfusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 ó 20 mg/kg de infliximab produjeron aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica máxima (C<sub>max</sub>) y en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). El volumen de distribución en estado de equilibrio (mediana del V<sub>d</sub> de 3,0 a 4,1 litros) no fue dependiente de la dosis administrada e indicaba que infliximab se distribuye predominantemente dentro del compartimento vascular. No se observó dependencia del tiempo de la farmacocinética. Las vías de eliminación de infliximab no se han caracterizado. No se detectó infliximab inalterado en la orina. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución en pacientes con artritis reumatoide. No se ha estudiado la farmacocinética de infliximab en pacientes de edad avanzada. No se han realizado estudios en pacientes con enfermedad hepática o renal. A las dosis únicas de 3, 5 ó 10 mg/kg, los valores medianos para C<sub>max</sub> fueron 77, 118 y 277 microgramos/ml, respectivamente. La mediana de la semivida terminal a estas dosis osciló entre 8 y 9,5 días. En la mayoría de los pacientes, infliximab se puede detectar en el suero durante al menos 8 semanas después de la dosis de 3 mg/kg cada 8 semanas para la artritis reumatoide como dosis de mantenimiento.

La administración repetida de infliximab (3 ó 10 mg/kg cada 4 u 8 semanas en artritis reumatoide) dio como resultado una ligera acumulación de infliximab en suero después de la segunda dosis. No se observó acumulación posterior clínicamente relevante.

## ADALIMUMAB<sup>13;14</sup>

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α). Código ATC: L04AB04.



## a. FARMACODINAMIA

### Mecanismo de acción

Adalimumab se une específicamente al TNF (Factor de necrosis tumoral) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular.

Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI<sub>50</sub> de 0,1-0,2 nM).

<sup>13</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). HUMIRA ® (Adalimumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>14</sup> European Medicines Agency (EMA). HUMIRA ® (Adalimumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

## b. FARMACOCINÉTICA

### Absorción y distribución.

La absorción y distribución de adalimumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, fue lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días después de la administración.

La media de la biodisponibilidad absoluta de adalimumab fue del 64 %, estimada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg. Tras la administración intravenosa de dosis únicas en un rango de 0,25 a 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento osciló en un el rango de 11 a 15 ml/hora, el volumen de distribución (Vss) entre 5 y 6 litros, y la semivida media de eliminación terminal fue aproximadamente dos semanas. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial, determinadas en varios pacientes con artritis reumatoide, oscilaron entre el 31 y el 96 % de las plasmáticas.

Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab en semanas alternas en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), la media de las concentraciones en el punto mínimo en el estado estacionario fue aproximadamente 5 microgramos/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 microgramos /ml (con metotrexato concomitante). Los niveles plasmáticos de adalimumab en estado estacionario aumentaron más o menos proporcionalmente con la dosis tras la administración subcutánea de 20, 40 y 80 mg en semanas alternas y cada semana.

### Eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1,300 pacientes con AR revelaron una tendencia a una correlación directa entre el incremento aparente del aclaramiento de adalimumab y el peso corporal. Después de un ajuste según las diferencias de peso corporal, se observó que el efecto del sexo y la edad sobre el aclaramiento de adalimumab era mínimo. Los niveles plasmáticos de adalimumab libre (no unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) eran inferiores en pacientes con AAA cuantificables. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática

## **TOCILIZUMAB**<sup>15,16</sup>

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunosupresor, inhibidores de la interleucina; Código ATC: L04AC07.

### a. FARMACODINAMIA

#### Mecanismo de acción

Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm). Se ha demostrado que tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e IL-6Rm. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos. La IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de

<sup>15</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). ACTEMRA® (Tocilizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>16</sup> European Medicines Agency (EMA). RoACTEMRA® (Tocilizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades como enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

## **b. FARMACOCINÉTICA**

Se determinó la farmacocinética de tocilizumab usando un análisis de farmacocinética de poblaciones en una base de datos compuesta por 3.552 pacientes con artritis reumatoide tratados con una perfusión de una hora de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab cada 4 semanas durante 24 semanas o con 162 mg de tocilizumab administrados por vía subcutánea una vez por semana o cada dos semanas durante 24 semanas.

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrados cada 4 semanas: Los valores medios previstos ( $\pm$  DE) en equilibrio fueron de área bajo la curva (AUC) =  $38.000 \pm 13.000$  h.ug/ml, Concentración mínima (C<sub>min</sub>) =  $15,9 \pm 13,1$  ug/ml y Concentración máxima (C<sub>max</sub>) =  $182 \pm 50,4$  ug/ml de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para AUC y C<sub>máx</sub> fueron pequeños, de 1,32 y 1,09, respectivamente. El cociente de acumulación fue mayor para la C<sub>mín</sub> (2,49), lo que fue esperado de acuerdo con la contribución de la aclaramiento no lineal a concentraciones menores. Se alcanzó el equilibrio después de la primera administración para la C<sub>max</sub> y después de 8 y 20 semanas para el AUC y la C<sub>mín</sub>, respectivamente. El AUC, la C<sub>min</sub> y la C<sub>max</sub> de tocilizumab aumentaron con el aumento del peso corporal. En un peso corporal  $\geq 100$  kg, los valores medios previstos ( $\pm$  DE) en equilibrio de AUC, C<sub>min</sub> y C<sub>max</sub> de tocilizumab fueron  $50.000 \pm 16.800$  ug.h/mL,  $24,4 \pm 17,5$  ug/mL, y  $226 \pm 50,3$  ug/mL, respectivamente, los cuales son mayores que los valores de exposición media de los pacientes (es decir, cualquier peso corporal) indicados anteriormente. La curva dosis-respuesta para tocilizumab se allana a mayor exposición, resultando en una menor ganancia de eficacia por cada aumento incremental en la concentración de tocilizumab, de manera que no se demostraron incrementos de eficacia clínicamente significativos en pacientes tratados con  $> 800$  mg de tocilizumab. Por lo tanto, no se recomienda dosis de tocilizumab superiores a 800 mg en perfusión.

### Distribución

En pacientes con artritis reumatoide, el volumen central de distribución fue de 3,72, el volumen periférico de distribución fue de 3,35, lo que da un volumen de distribución en el equilibrio de 7,07.

### Eliminación

Después de la administración intravenosa, tocilizumab experimenta una eliminación bifásica de la circulación. El aclaramiento total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis de farmacocinética de poblaciones y fue de 9,5 ml/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez saturada la vía de aclaramiento no lineal, a concentraciones mayores de tocilizumab, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el aclaramiento lineal.

La semivida ( $t_{1/2}$ ) de tocilizumab fue dependiente de la concentración. En equilibrio, después de una dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas, la  $t_{1/2}$  eficaz se redujo con concentraciones descendentes dentro de un intervalo posológico de 18 días a 6 días.

## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

**UpToDate. Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial nonbiologic DMARD therapy (2017)**<sup>17</sup>. Los autores de este resumen en UpToDate indican que la resistencia al tratamiento inicial con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales se define como la incapacidad de lograr la remisión o la baja actividad de la enfermedad en un plazo de tres a seis meses a pesar del uso de dosis máximas toleradas dentro del margen terapéutico habitual; una necesidad de dosis excesivamente altas de glucocorticoides además de FARME convencionales; o como brotes recurrentes de enfermedad que requieren ciclos múltiples de glucocorticoides con dosis superiores a las aceptables para la terapia crónica, a pesar de que se utilizan las dosis máximas toleradas o aceptables de los FARME.

En pacientes con AR activa resistente al tratamiento inicial después de tres a seis meses de tratamiento, los autores recomiendan el tratamiento con un FARME convencional diferente o adicional o con combinaciones de FARME para lograr el control de los signos y síntomas de la enfermedad, en lugar de continuar con el régimen FARME inicial. La elección de las combinaciones de medicamentos en tales pacientes depende de la terapia previa, el nivel de actividad de la enfermedad, la preferencia del paciente por la vía de administración, la presencia de características de pronóstico adversas y las barreras regulatorias y de costos para el acceso al medicamento.

- **Pacientes resistentes al tratamiento inicial con hidroxiquina (HCQ) y/o sulfasalazina (SSZ)**, sugieren agregar metotrexato (MTX) o tratar con una combinación de HCQ, SSZ y MTX, en lugar de cambiar a un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) o la combinación de un inhibidor de TNF más MTX (**Grado 2B**). Las dosis habituales de estos medicamentos son: MTX (hasta 25 mg una vez a la semana administrados por vía oral o parenteral), HCQ (400 mg al día por vía oral) y SSZ (1000 a 1500 mg dos veces al día por vía oral).

Prefieren MTX sobre FARME biológicos y no biológicos alternativos por varias razones. El MTX normalmente sirve como el fármaco "ancla" para las combinaciones de FARME comúnmente utilizadas. Los ensayos aleatorizados *cabeza a cabeza* han encontrado que el MTX tiene un inicio de acción más rápido, una eficacia comparable o mayor, una mejor tolerancia a largo plazo y mejora la supervivencia, en comparación con otros FARME no biológicos en monodosis. Las comparaciones directas entre MTX y la monoterapia con inhibidores del TNF, también mostraron un beneficio clínico similar. Además, los pacientes con una respuesta inadecuada al MTX pueden identificarse rápidamente y posteriormente tratarse antes del desarrollo de una lesión irreversible. También hay cierta evidencia de que el riesgo puede ser mayor con los agentes biológicos, y con frecuencia existen barreras regulatorias o de costo para el uso de terapias biológicas en pacientes que no han sido tratados con MTX.

- **Pacientes resistentes al Metotrexato (MTX)**: En pacientes resistentes al MTX después de tres a seis meses de tratamiento en dosis óptimas (generalmente 25mg/semana), sugieren el uso de la "triple terapia" FARME con MTX más SSZ y HCQ, o la combinación con la continuación de MTX más un Inhibidor de TNF, en lugar de monoterapia con otro FARME no biológico o biológico. Los inhibidores del

<sup>17</sup> S Cohen, MD. Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial nonbiologic DMARD therapy. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

TNF disponibles son comparativamente efectivos. En pacientes con respuestas parciales o que muestran mejoría progresiva, sugieren continuar el tratamiento con MTX por más de tres meses antes de cambiar a uno de estos enfoques, particularmente en aquellos con bajo a moderado nivel de actividad de la enfermedad y con deterioro funcional limitado.

- Los autores prefieren la terapia triple en pacientes para quienes el costo personal de los medicamentos, las restricciones regulatorias sobre el uso de FARME biológicos, la preferencia por un agente oral no biológico en lugar de un inyectable, o la preocupación particular con respecto a los riesgos infecciosos son factores importantes. Prefieren la terapia con la combinación de MTX más un inhibidor TNF, particularmente en pacientes con altos niveles de actividad de la enfermedad y características pronósticas adversas que se beneficiarían de una respuesta terapéutica más rápida. También prefieren la combinación de MTX más un inhibidor del TNF para pacientes que no logran una respuesta satisfactoria dentro de los tres a seis meses con terapia triple (MTX +SSZ + HCQ) después de una respuesta inadecuada a MTX. En tales pacientes, recomiendan discontinuar SSZ y HCQ y administrar un inhibidor de TNF con el MTX, o continuar la HCQ como la SSZ (o solo uno de los agentes, generalmente el HCQ) cuando se agrega un inhibidor del TNF, particularmente en pacientes que han experimentado un beneficio clínico parcial.
- En pacientes en quienes la terapia de MTX más un inhibidor del TNF sería apropiado pero que no pueden usar un inhibidor de TNF, sugieren la combinación de MTX más abatacept o tocilizumab, en lugar de monoterapia biológica u otra combinación de FARME (**Grado 2B**). Abatacept se puede administrar por vía intravenosa (generalmente 750 mg una vez cada cuatro semanas) o por vía subcutánea (125 mg una vez a la semana). Tocilizumab puede administrarse por vía intravenosa (4 a 8mg/kg) o por vía subcutánea 162 mg cada 7 a 14 días.
- En pacientes en quienes la triple terapia con MTX o FARME no controla adecuadamente la actividad de la enfermedad y las restricciones regulatorias o de costo excluyen el uso de un agente biológico, sugieren el uso de leflunomida (LEF; 20 mg por vía oral una vez al día) en lugar de FARME no biológicos, aurotiomalato, azatioprina o ciclosporina) (**Grado 2B**). LEF también se puede usar como una alternativa a MTX o en combinación con MTX si es necesario.

En pacientes cuyo régimen de tratamiento ha cambiado, refieren que se puede requerir una reevaluación hasta cada cuatro u ocho semanas sobre la efectividad de la terapia y para el control de la posible toxicidad del medicamento. Mencionan que evalúan y controlan la actividad de la enfermedad utilizando una medida compuesta cuantitativa en cada evaluación. El manejo adicional depende de la respuesta de la enfermedad. En pacientes que no responden adecuadamente a la terapia triple después de tres a seis meses y la terapia inicial con un inhibidor TNF dentro de tres a seis meses, modifican aún más el régimen de tratamiento. Continúan el tratamiento FARME no biológico y biológico a dosis reducidas, si es posible, para pacientes en remisión, en lugar de suspender el tratamiento con FARME.

En pacientes que experimentan un brote de la enfermedad que no se controla con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), sugieren el tratamiento con glucocorticoides intraarticulares u orales en lugar de cambiar o continuar los AINE como el único agente adicional (Grado 2A). Utilizar la terapia con medicamentos antiinflamatorios, incluidos AINE o glucocorticoides, de manera temporal para lograr

rápidamente el control de los signos y síntomas de la enfermedad, y luego disminuir y retirar estos medicamentos una vez que un nuevo régimen FARME ha entrado en acción. Algunos pacientes se beneficiarán del tratamiento crónico con dosis bajas de glucocorticoides (p. Ej., Prednisona entre 5 y 7,5 mg al día).

**Best Practice**<sup>18</sup> Realiza la siguiente recomendación en pacientes con artritis reumatoide.

Grupo de pacientes	Línea de tratamiento	Tratamiento
<b>Actividad leve o moderada de la enfermedad en la presentación inicial: hombres y mujeres no embarazadas/sin planificación de embarazo</b>	1ra línea	<b>Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME)</b>  <u>Opciones primarias</u>  Metotrexato : 7.5 a 25 mg por vía oral/intramuscular una vez a la semana el mismo día cada semana ó  Sulfasalazina: 0.5 a 1 g/día por vía oral (recubrimiento entérico) durante 7 días inicialmente, incrementar de 500mg/día cada semana según la respuesta, máximo 2 g/día en 2-3 tomas. ó  Leflunomida : 100 mg por vía oral una vez al día durante 3 días inicialmente, seguidos de 10-20 mg una vez al día  <u>Opciones secundarias</u>  Hidroxicloroquina: 200-400 mg por vía oral una vez al día
	Adjunto	<b>Corticoesteroide</b>  prednisolona : 1-10 mg por vía oral una vez al día ó  Acetato de metilprednisolona: 40-80 mg/dosis por inyección intraarticular cada 1-5 semanas ó  Fosfato sódico de dexametasona : 0.2 a 6 mg/dosis por inyección intraarticular cada 3-5 días o cada 2-3 semanas
	Adjunto	<b>Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)</b>  Ibuprofeno o naproxeno o diclofenaco (potásico o sódico).
<b>Actividad alta de la enfermedad en la presentación inicial: hombres y mujeres no embarazadas/sin planificación de embarazo</b>	1ra línea	Metotrexato: 7.5 a 25 mg por vía oral/intramuscular una vez a la semana el mismo día cada semana
	Adjunto	<b>Fármaco biológico o tofacitinib</b>  Etanercept : 50 mg por vía subcutánea una vez a la semana; o 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana ó  Infliximab: 3 mg/kg por vía intravenosa en dosis única administrados en las semanas 0, 2, 6 y después cada 8 semanas ó

<sup>18</sup> Best Practice. Rheumatoid Arthritis [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>



		<p>Adalimumab : 40 mg por vía subcutánea cada 2 semanas ó</p> <p>Abatacept: peso &lt;60 kg: 500 mg por vía IV cada 4 semanas; peso entre 60-100 kg: 750 mg por vía IV cada 4 semanas; peso &gt;100 kg: 1000 mg por vía IV cada 4 semanas ó</p> <p>Certolizumab pegol : 400 mg por vía subcutánea como dosis inicial, repetir 2 semanas y 4 semanas después de la dosis inicial, seguidos de 200 mg cada 2 semanas ó</p> <p>Golimumab : 50 mg por vía subcutánea una vez al mes ò</p> <p>Rituximab: 1000 mg por vía intravenosa los días 1 y 15; consulte a un especialista para obtener información sobre los siguientes ciclos de tratamiento ó</p> <p>Tocilizumab: 4-8 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas, máximo 800 mg/dosis; peso corporal &lt;100 kg: 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas inicialmente, aumentar a una vez a la semana según la respuesta, o peso corporal ≥100 kg: 162 mg por vía subcutánea una vez a la semana ò</p> <p>Tofacitinib: 5 mg por vía oral dos veces al día</p>
	<b>Adjunto</b>	<p><b>Corticoesteroide</b></p> <p>Prednisolona o metilprednisolona 40-80 mg/dosis por inyección intraarticular cada 1-5 semanas ó dexametasona 0.2 a 6 mg/dosis por inyección intraarticular cada 3-5 días o cada 2-3 semanas</p>
	<b>Adjunto</b>	<p><b>Antiinflamatorio no esteroideos (AINE):</b></p> <p>Ibuprofeno o naproxeno o diclofenaco (potásico o sódico).</p>
<b>Imposibilidad de alcanzar una actividad baja de la enfermedad después de 3 meses de tratamiento: hombres y mujeres no embarazadas sin planificación de embarazo.</b>	<b>1ra línea</b>	<p><b>Tratamiento combinado con fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME)</b></p> <p><b>Opciones primarias:</b> Elección de 2 o 3 de los siguientes fármacos</p> <p>Metotrexato: 7.5 a 25 mg por vía oral/intramuscular una vez a la semana el mismo día cada semana. Iniciar la administración de ácido fólico al mismo tiempo que se inicia el metotrexato como medida profiláctica</p> <p>-y/o-</p> <p>Sulfasalazina; 0.5 a 1 g/día por vía oral (recubrimiento entérico) durante 7 días inicialmente, incrementar 500 mg/día cada semana según la respuesta, máximo 2 g/día en 2-3 tomas</p> <p>-y/o-</p> <p>Leflunomida : 100 mg por vía oral una vez al día durante 3 días inicialmente, seguidos de 10-20 mg una vez al día</p> <p>-y/o-</p> <p>Hidroxicloroquina : 200-400 mg por vía oral una vez al día</p>



	<b>2da línea</b>	<b>Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME)</b>  <b>Opciones primarias</b>  Metotrexate: 7.5 a 25 mg por vía oral/intramuscular una vez a la semana el mismo día cada semana. ó  Sulfasalazina; 0.5 a 1 g/día por vía oral (recubrimiento entérico) durante 7 días inicialmente, aumentar en incrementos de 500 mg/día cada semana según la respuesta, máximo 2 g/día administrados en 2-3 tomas fraccionadas ó  Leflunomida : 100 mg por vía oral una vez al día durante 3 días inicialmente, seguidos de 10-20 mg una vez al día ó  Hidroxicloroquina : 200-400 mg por vía oral una vez al día
	<b>más</b>	<b>Fármaco biológico o tofacitinib</b>  <b>Opciones primarias</b>  Etanercept: 50 mg por vía subcutánea una vez a la semana; o 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana. ó  Infliximab: 3 mg/kg por vía intravenosa en dosis única administrados en las semanas 0, 2, 6 y después cada 8 semanas ó  Adalimumab: 40 mg por vía subcutánea cada 2 semanas ó  Abatacept: peso <60 kg: 500 mg por vía IV cada 4 semanas; peso entre 60-100 kg: 750 mg por vía IV cada 4 semanas; peso >100 kg: 1000 mg por vía IV cada 4 semanas. ó  Certolizumab pegol : 400 mg por vía subcutánea como dosis inicial, repetir 2 semanas y 4 semanas después de la dosis inicial, seguidos de 200 mg cada 2 semanas ó  Golimumab : 50 mg por vía subcutánea una vez al mes ó  Rituximab: 1000 mg por vía intravenosa los días 1 y 15; consulte a un especialista para obtener información sobre los siguientes ciclos de tratamiento.  Tocilizumab: 4-8 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas, máximo 800 mg/dosis; peso corporal <100 kg: 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas inicialmente, aumentar a una vez a la semana según la respuesta, o peso corporal ≥100 kg: 162 mg por vía subcutánea una vez a la semana. ó  Tofacitinib: 5 mg por vía oral dos veces al día
<b>Con brote agudo de la actividad de la enfermedad</b>	<b>Adunto</b>	<b>Corticoesteroide</b>  Prednisolna ó metilprednisolona ó dexametasona
	<b>Adjunto</b>	<b>Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)</b>  Ibuprofeno ó naproxeno o diclofenaco sódico o potásico

**DYNAMED<sup>19</sup> *Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) for rheumatoid arthritis.*** Realiza las siguientes recomendaciones:

Artritis reumatoide temprana (definido como síntomas o duración de la enfermedad <6 meses (no el tiempo desde el diagnóstico))

- Se recomienda la monoterapia con FARME sobre la doble o triple terapia de combinación con FARME en pacientes naive a FARME con
  - Baja actividad de la enfermedad (se prefiere metotrexato)
  - Moderada o alta actividad de la enfermedad
- En pacientes con moderada o alta actividad de la enfermedad a pesar de monoterapia con FARME (con o sin glucocorticoides), use cualquiera de las siguientes terapias (cada una con o sin metotrexato) en lugar de continuar la monoterapia con FARME.
  - Terapia combinada con FARME (terapia doble o triple).
  - FARME biológico (con metotrexato si es posible)
    - ✓ Inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)
    - ✓ No TNF biológico.
- En pacientes con moderada o alta actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento combinado con FARME,
  - Considerar la monoterapia con inhibidor del TNF sobre monoterapia con tofacitinib.
  - Considerar el inhibidor del TNF más metotrexato sobre tofacitinib más metotrexato.

Artritis reumatoide establecida (definido como síntomas o duración de la enfermedad ≥ 6 meses cumpliendo los criterios de clasificación de la ACR – Artritis Reumatoide de 1987)

- En pacientes sin tratamiento previo con FARME, se recomienda la monoterapia con FARME (preferido metotrexato) sobre
  - el inhibidor del factor de necrosis tumoral (NTF) si la actividad de la enfermedad es baja.
  - Tofacitinib o la terapia combinada con FARME si la actividad de la enfermedad es moderada o alta.
- En pacientes con moderada o alta actividad de la enfermedad a pesar de la monoterapia con FARME, usar cualquiera de las siguientes terapias (cada una con o sin metotrexato) en lugar de continuar la monoterapia con FARME.
  - Terapia de combinación con FARME (terapia doble o triple).
  - Adición de cualquiera de los siguientes FARMES biológicos (con metotrexato si es posible).
    - ✓ Inhibidor TNF.
    - ✓ Biológico no TNF.
    - ✓ Tofacitinib
- En pacientes con moderada o alta actividad de la enfermedad a pesar de la monoterapia con un inhibidor del TNF.
  - Agregar 1 o 2 FARME si actualmente no está utilizando un FARME.
  - Considerar cambiar a un biológico que no sea un TNF antes de cambiar a otro inhibidor de TNF (con o sin MTX).
  - Se prefiere un biológico no TNF en lugar de tofacitinib (con o sin MTX).

<sup>19</sup> Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) for rheumatoid arthritis. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

- En pacientes con moderada o alta actividad de la enfermedad a pesar del biológico no TNF, considerar cambiar a otro biológico que no sea TNF antes de cambiar a tofacitinib (cada uno con o sin metotrexato).
- En pacientes con moderada o alta actividad de la enfermedad a pesar de  $\geq 2$  inhibidores del TNF secuenciales.
  - Considerar cambiar a biológico que no sea TNF antes de cambiar a tofacitinib u otro inhibidor de TNF (con o sin metotrexato).
  - Si el biológico no TNF no es una opción o si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta, se prefiere tofacitinib sobre otro inhibidor TNF (cada uno con o sin metotrexato).
- En pacientes con moderada o alta actividad de la enfermedad a pesar de  $\geq 1$  inhibidor del TNF y  $\geq 1$  biológico no TNF (secuencialmente, no combinado)
  - Considerar otro biológico no TNF (con o sin MTX) como primera opción sobre tofacitinib
  - si un biológico no TNF no es una opción o si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta, prefieren tofacitinib (con o sin MTX) en lugar de otro inhibidor TNF.
- En pacientes con baja actividad de la enfermedad pero no en remisión, continuar la terapia con AR.
- En pacientes en remisión,
  - No discontinuar todas las terapias de AR.
  - Considerar la reducción de la terapia.

## b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

La guía de práctica clínica de la **European League Against Rheumatism (EULAR) (2016)**<sup>20</sup> establece los principios generales y las recomendaciones para el tratamiento de artritis reumatoide con Farmacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) biológico y sintéticos convencionales:

### Principios Generales

- a. El tratamiento de pacientes con AR debe apuntar a la mejor atención y debe ser basado en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo.
- b. Las decisiones de tratamiento se basan en la actividad de la enfermedad y otros factores del paciente, como la progresión del daño estructural, las comorbilidades y los problemas de seguridad.
- c. Los reumatólogos son los especialistas que deben atender principalmente a los pacientes con AR.
- d. La AR incurre en altos costos individuales, médicos y sociales, todos los cuales deben ser considerado en su gestión por el reumatólogo tratante

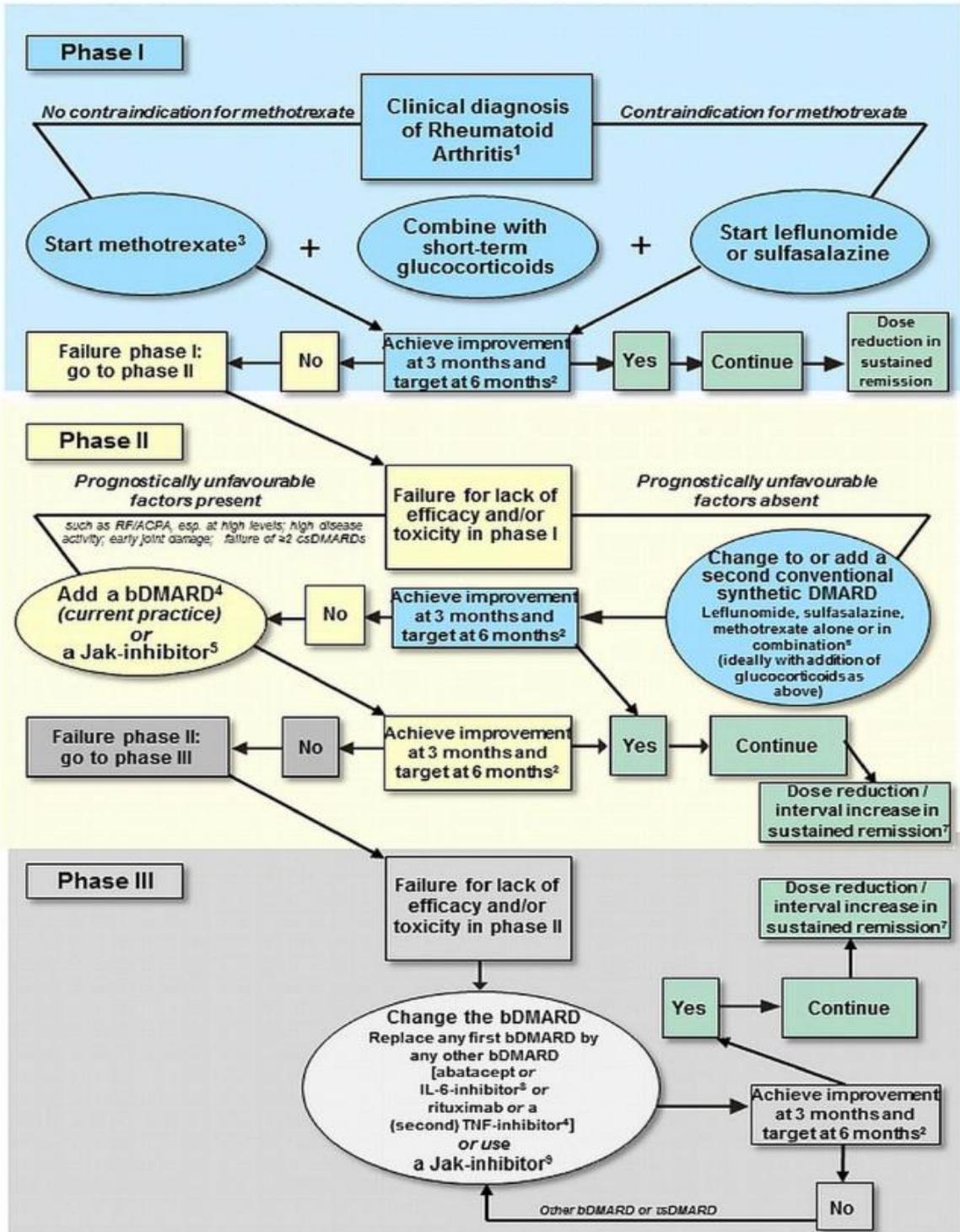
### Recomendaciones

1. La terapia con FARME debe iniciarse tan pronto como el diagnóstico de AR se haya realizado.
2. El tratamiento debe estar dirigido a alcanzar un objetivo de remisión sostenida o baja actividad de la enfermedad en cada paciente.

<sup>20</sup> Smolen JS, et al. European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;0:1–18. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.



3. El monitoreo debe ser frecuente en la enfermedad activa (cada 1-3 meses); sí no hay mejora por al menos 3 meses después del inicio del tratamiento o no se ha alcanzado el objetivo en 6 meses, la terapia debe ser ajustada.
4. El MTX debe ser parte de la primera estrategia de tratamiento
5. En pacientes con una contraindicación a MTX (o intolerancia temprana), leflunomida o sulfasalazina debe considerarse como parte de la (primera) estrategia de tratamiento.
6. Se debe considerar glucocorticoides a corto plazo al iniciar o cambiar FARMES convencionales, en diferentes regímenes de dosificación y vías de administración, pero debe reducirse tan pronto como sea clínicamente factible.
7. Si no se alcanza el objetivo de tratamiento con la primera estrategia de FARME sintéticos convencionales, en ausencia de factores de mal pronóstico, se debe considerar otros FARME sintéticos convencionales.
8. Si el objetivo de tratamiento no se alcanza con la primera estrategia de FARMES convencionales, en presencia de factores de mal pronóstico, debe considerarse la adición de un FARME biológico (inhibidor TNF, abtacept, inhibidores IL-6, o rituximab) o un FARME sintético dirigido (inhibidor de JAK); en la práctica actual sería comenzar con un FARME biológico.
9. Un FARME biológico o FARME sintético dirigido debe ser combinado con un FARME sintético convencional; en pacientes que no pueden usar FARME sintético convencional como co-medicación, los inhibidores de la IL-6 y los FARME sintético dirigido pueden tener algunas ventajas en comparación con otros FARME biológicos
10. Si un FARME biológico o FARME sintético dirigido ha fallado, debe considerarse el tratamiento con otro FARME biológico o FARME sintético dirigido; si un tratamiento con un inhibidor de TNF ha fallado, los pacientes pueden recibir otro inhibidor de TNF o un agente con otro modo de acción.
11. Si un paciente está en remisión persistente después de haber disminuido los glucocorticoides, uno puede considerar reducir los FARME biológico, especialmente si este tratamiento se combina con un FARME convencional.
12. Si un paciente está en remisión persistente, podría considerarse disminuir el FARME convencional



**American College of Rheumatology (ACR) (2015)<sup>21</sup>** Realiza las siguientes recomendaciones para el tratamiento de artritis reumatoide

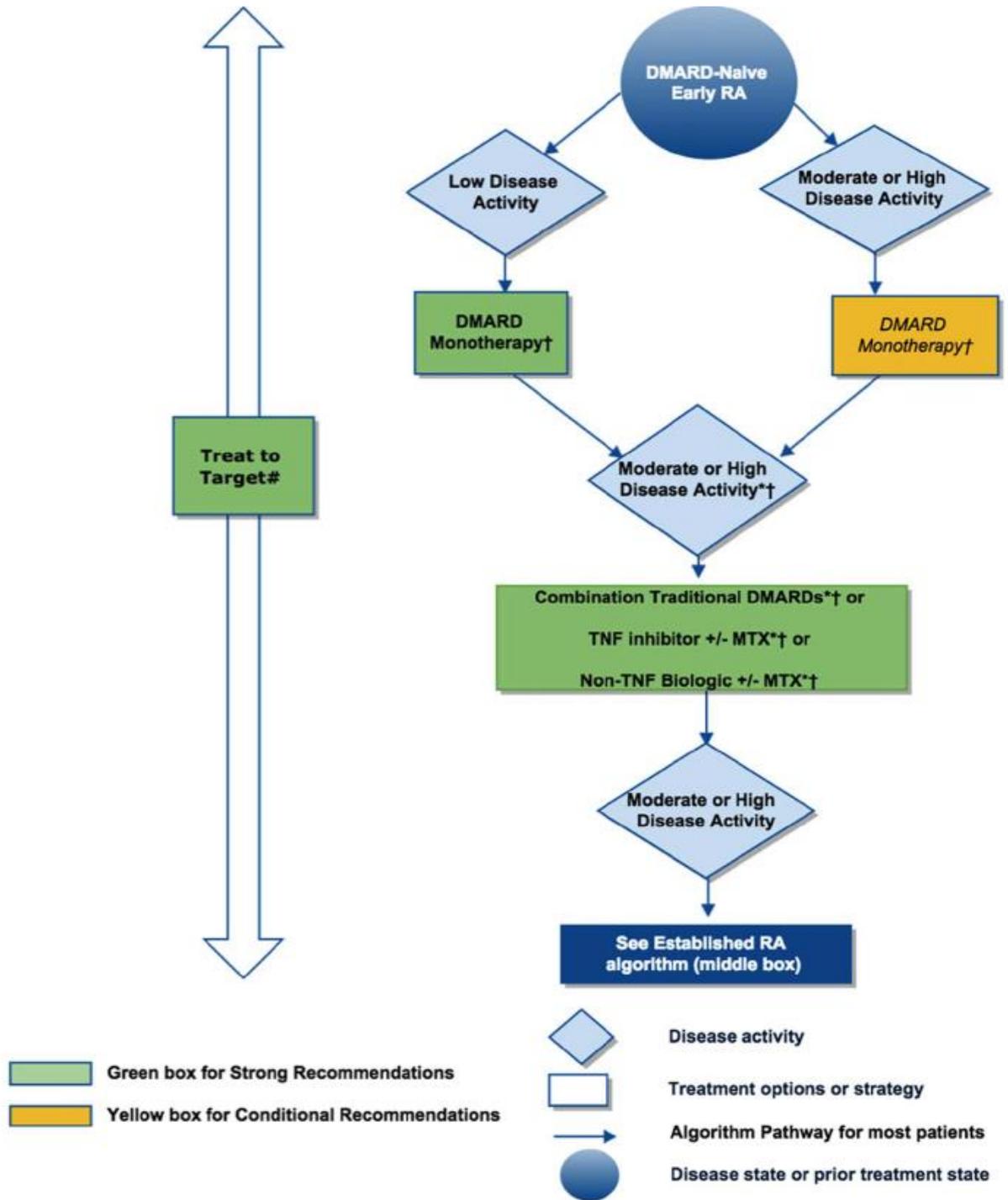
Recommendations for patients with symptomatic <u>Early RA</u>	Level of Evidence (evidence reviewed)
<b>1. Regardless of disease activity level, use a treat-to-target strategy rather than a non-targeted approach (PICO A.1).</b>	<b>Low (17)</b>
<b>2. If the disease activity is low, in patients who have never taken a DMARD:</b> • use DMARD monotherapy (MTX preferred) over double therapy (PICO A.2). • use DMARD monotherapy (MTX preferred) over triple therapy (PICO A.3).	<b>Low (18-21)</b> <b>Low (22-25)</b>
<b>3. If the disease activity is moderate or high, in patients who have never taken a DMARD:</b> • use DMARD monotherapy over double therapy (PICO A.4). • use DMARD monotherapy over triple therapy (PICO A.5).	<i>Moderate (18,20,21)</i> <i>High (22-25)</i>
<b>4. If disease activity remains moderate or high despite DMARD monotherapy (with or without glucocorticoids), use combination DMARDs <u>or</u> a TNFi <u>or</u> a non-TNF biologic (all choices with or without MTX, in no particular order of preference), rather than continuing DMARD monotherapy alone (PICO A.7).</b>	<b>Low (26-28)</b>
<b>5. If disease activity remains moderate or high despite DMARDs:</b> • use a TNFi monotherapy over tofacitinib monotherapy (PICO A.8). • use a TNFi + MTX over tofacitinib + MTX (PICO A.9).	<i>Low (29)</i> <i>Low (30)</i>
<b>6. If disease activity remains moderate or high despite DMARD (PICO A.6) or biologic therapies (PICO A.12), add low-dose glucocorticoids.</b>	<i>Moderate (31-37)</i> <i>Low (31-37)</i>
<b>7. If disease flares, add short-term glucocorticoids at the lowest possible dose and for the shortest possible duration (PICO A.10, A.11).</b>	<i>Very low (38-43)</i>

Resumen de las recomendaciones de 2015 del American College of Rheumatology para el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) temprana.

La recomendación fuerte = verde y en negrita. Una recomendación fuerte significa que el panel estaba seguro de que los efectos deseables de seguir la recomendación superan los efectos indeseables (o viceversa), por lo que el curso de acción se aplicaría a la mayoría de los pacientes, y solo una pequeña proporción no querría seguir la recomendación.

La recomendación condicional: amarilla y en cursiva, los efectos deseables de seguir la recomendación probablemente supere los efectos no deseados, por lo que el curso de acción se aplicaría a la mayoría de los pacientes, pero algunos tal vez no quieran seguir la recomendación. Debido a esto, las recomendaciones condicionales son sensibles a las preferencias y siempre garantizan un enfoque compartido de toma de decisiones. Una recomendación de tratamiento a favor de un medicamento sobre otro significa que el medicamento preferido sería la primera opción recomendada y el medicamento no preferido podría ser la segunda opción. Favorecer un medicamento sobre el otro no implica que la medicación no favorecida está contraindicada para su uso; todavía es una opción.

<sup>21</sup> Jasvinder et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 68, No. 1, January 2016, pp 1–26 DOI 10.1002/art.39480



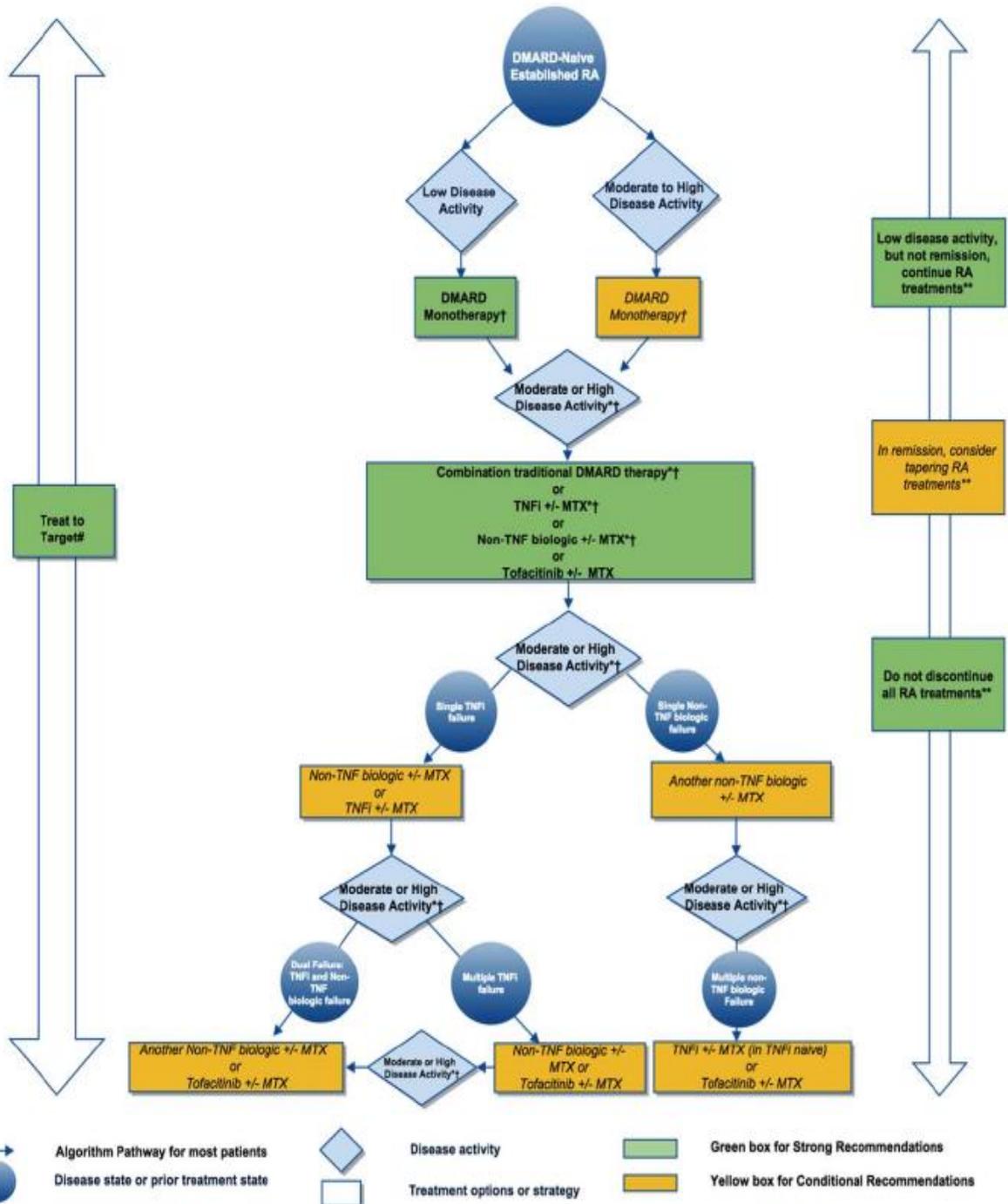
**Figure 3.** 2015 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of Early rheumatoid arthritis (RA), defined as disease duration <6 months. \* = consider adding low-dose glucocorticoids ( $\leq 10$  mg/day of prednisone or equivalent) in patients with moderate or high RA disease activity when starting disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and in patients with DMARD failure or biologic failure. † = also consider using short-term glucocorticoids (defined as <3 months treatment) for RA disease flares. Glucocorticoids should be used at the lowest possible dose and for the shortest possible duration to provide the best benefit-risk ratio for the patient. # = treatment target should ideally be low disease activity or remission. For the level of evidence supporting each recommendation, see the related section in the Results. This figure is derived from recommendations based on PICO (population, intervention, comparator, and outcomes) questions A.1 to A.12. For definitions of disease activity (categorized as low, moderate, or high) and descriptions, see Tables 1 and 2. MTX = methotrexate.

Recommendations for patients with <b>Established RA</b> <sup>1</sup>	Level of Evidence (evidence reviewed)
<b>1. Regardless of disease activity level, use a treat-to-target strategy rather than a non-targeted approach (PICO B.1).</b>	<b>Moderate (44-46)</b>
<b>2. If the disease activity is low, in patients who have never taken a DMARD, use DMARD monotherapy (MTX preferred) over a TNFi (PICO B.2).</b>	<b>Low (47,48)</b>
<b>3. If the disease activity is moderate or high in patients who have never taken a DMARD:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• use DMARD monotherapy (MTX preferred) over tofacitinib (PICO B.3).</li> <li>• use DMARD monotherapy (MTX preferred) over combination DMARD therapy (PICO B.4).</li> </ul>	High (49) Moderate (18,20-25)
<b>4. If disease activity remains moderate or high despite DMARD monotherapy, use combination traditional DMARDs <u>or</u> add a TNFi <u>or</u> a non-TNF biologic <u>or</u> tofacitinib (all choices with or without MTX, in no particular order of preference), rather than continuing DMARD monotherapy alone (PICO B.5).</b>	<b>Moderate to Very low (23,26,29,30,47,48,50-59)</b>
<b>5. If disease activity remains moderate or high despite TNFi therapy in patients who are currently not on DMARDs, add one or two DMARDs to TNFi therapy rather than continuing TNFi therapy alone (PICO B.6).</b>	<b>High (60-65)</b>
<b>6. If disease activity remains moderate or high despite use of a single TNFi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• use a non-TNF biologic, with or without MTX, over another TNFi with or without MTX (PICO B.12 and B.14).</li> <li>• use a non-TNF biologic, with or without MTX, over tofacitinib with or without MTX (PICO B.13 and B.15).</li> </ul>	Low to Very low (66-72) Very low <sup>A</sup>
<b>7. If disease activity remains moderate or high despite use of a single non-TNF biologic, use another non-TNF biologic, with or without MTX, over tofacitinib, with or without MTX (PICO B.16 and B.17).</b>	Very low <sup>A</sup>
<b>8. If disease activity remains moderate or high despite use of multiple (2+) sequential TNFi therapies, first use a non-TNF biologic, with or without MTX, over another TNFi or tofacitinib (with or without MTX) (PICO B.8, B.9, B.10, B.11).</b>	Very low (73-75)
<b>9. If the disease activity still remains moderate or high despite the use of multiple TNFi therapies, use tofacitinib, with or without MTX, over another TNFi, with or without MTX, if use of a non-TNF biologic is not an option (PICO B.23 and B.24).</b>	Low (29,30)
<b>10. If disease activity remains moderate or high despite use of at least one TNFi and at least one non-TNF-biologic:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• first use another non-TNF biologic, with or without MTX, over tofacitinib (PICO B.21 and B.22).</li> <li>• If disease activity remains moderate or high, use tofacitinib, with or without MTX, over another TNFi (PICO B.19 and B.20).</li> </ul>	Very low (29,30) Very low (29)
<b>11. If disease activity remains moderate or high despite use of DMARD, TNFi, or non-TNF biologic therapy, add short-term, low dose glucocorticoid therapy (PICO B.26 and B.27).</b>	High to Moderate (33,41,76,77)
<b>12. If disease flares in patients on DMARD, TNFi, or non-TNF biologic therapy, add short-term glucocorticoids at the lowest possible dose and the shortest possible duration (PICO B.28 and B.29).</b>	Very low (40-43)
<b>13. If the patient is in remission:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• taper DMARD therapy (PICO B.31)<sup>2</sup>,</li> <li>• taper TNFi, non-TNF biologic, or tofacitinib (PICO B.33, B.35, B.37) (please also see #15).</li> </ul>	Low <sup>3</sup> (78) Moderate to Very low <sup>3</sup> (79,80)
<b>14. If disease activity is low:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• continue DMARD therapy (PICO B.30).</li> <li>• continue TNFi, non-TNF biologic or tofacitinib rather than discontinuing respective medication (PICO B.32, B.34 and B.36).</li> </ul>	Moderate (78) High to Very low (79,80)
<b>15. If the patient's disease is in remission, <u>do not</u> discontinue all RA therapies (PICO B.38).</b>	Very low <sup>4</sup>

Resumen de las recomendaciones de 2015 del American College of Rheumatology para el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) establecida.

La recomendación fuerte = verde y en negrita: Una recomendación fuerte significa que el panel estaba seguro de que los efectos deseables de seguir la recomendación superan los efectos indeseables (o viceversa), por lo que el curso de acción se aplicaría a la mayoría de los pacientes, y solo una pequeña proporción no querría seguir la recomendación.

La recomendación condicional = amarilla y en cursiva: los efectos deseables de seguir la recomendación probablemente supere los efectos no deseados, por lo que el curso de acción se aplicaría a la mayoría de los pacientes, pero algunos tal vez no quieran seguir la recomendación. Debido a esto, las recomendaciones condicionales son sensibles a las preferencias y siempre garantizan un enfoque compartido de toma de decisiones. Una recomendación de tratamiento a favor de un medicamento sobre otro significa que el medicamento preferido sería la primera opción recomendada y el medicamento no preferido podría ser la segunda opción. Favorecer un medicamento sobre el otro no implica que la medicación no favorecida está contraindicada para su uso; todavía es una opción.



**Figure 5.** 2015 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the treatment of Established rheumatoid arthritis (RA), defined as disease duration  $\geq 6$  months, or meeting the 1987 ACR classification criteria (81). Due to complexity of management of established RA, not all clinical situations and choices could be depicted in this flow chart, and therefore we show the key recommendations. For a complete list of recommendations, please refer to the Results. \* = consider adding low-dose glucocorticoids ( $\leq 10$  mg/day of prednisone or equivalent) in patients with moderate or high RA disease activity when starting traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and in patients with DMARD failure or biologic failure. † = also consider using short-term glucocorticoids (defined as  $< 3$  months treatment) for RA disease flares. Glucocorticoids should be used at the lowest possible dose and for the shortest possible duration to provide the best benefit-risk ratio for the patient. # = treatment target should ideally be low disease activity or remission. \*\* = tapering denotes scaling back therapy (reducing dose or dosing frequency), not discontinuing it and if done, must be conducted slowly and carefully. For the level of evidence supporting each recommendation, see the related section in the Results. This figure is derived from recommendations based on PICO (population, intervention, comparator, and outcomes) questions B.1 to B.38. For definitions of disease activity (categorized as low, moderate, or high) and descriptions, see Tables 1 and 2. MTX = methotrexate; TNFi = tumor-necrosis factor inhibitor.

**The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (TA375) (2016)<sup>22</sup>**, Realiza las siguientes recomendaciones reemplazando a las guías *NICE Technology Appraisal* (TA) 130, TA186, TA 224 y TA 280 y parcialmente a las guías NICE TA 247 y TA225.

La TA130, TA186 y TA225 recomiendan el uso de inhibidores TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab en pacientes con AR después de la falla de dos FARMES convencionales, incluyendo MTX y con una DAS28  $\geq$  5.1.

La guía NICE TA224 fue cancelada no pudo emitir recomendaciones para el uso de golimumab en personas con AR que no han sido tratadas con MTX

La guía NICE TA247 recomienda tocilizumab como una alternativa a los inhibidores de TNF en las mismas circunstancias que en TA130 que se encuentra en pacientes con DAS28 > 5.1 después de probar dos FARMES convencionales.

La guía NICE TA280 recomienda el uso de abatacept intravenoso (i.v.) en personas con AR después de la falla de un FARME convencional en las mismas circunstancias que TA130; la formulación subcutánea (s.c.) no ha sido evaluada.

En resumen, la ruta típica sería FARME convencionales intensivo seguido de un FARME biológico, seguido de rituximab (RTX) más MTX, luego TCZ antes de regresar a los FARME convencionales.

Se observa que la guía NICE CG79 recomienda el uso de FARME convencionales intensivos que se supone que se utilizan en lugar de dos FARME convencionales utilizados en monoterapia, aunque esta última opción es aceptable.

### **Recomendaciones**

1.1 Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab y abatacept, todos en combinación con metotrexato, son recomendados como opciones para tratar la artritis reumatoide, solo si:

- la enfermedad es grave, es decir, un puntaje de actividad de la enfermedad (DAS28) mayor que 5.1 y
- la enfermedad no ha respondido a la terapia intensiva con una combinación de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales y
- las compañías proporcionan certolizumab pegol, golimumab, abatacept y tocilizumab como se acordó en sus esquemas de acceso de pacientes.

1.2 Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol o tocilizumab se pueden usar como monoterapia para personas que no pueden tomar metotrexato porque está contraindicado o por intolerancia, cuando los criterios en la sección 1.1 están incluidos.

1.3 Continuar el tratamiento solo si se midió una respuesta moderada usando los criterios de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) a los 6 meses después comenzar la terapia.

1.4 Después de la respuesta inicial dentro de los 6 meses, retirar el tratamiento si es que la respuesta EULAR moderada no se mantiene.

1.5 Comenzar el tratamiento con el medicamento menos costoso (teniendo en cuenta costos de administración, dosis necesaria y precio del producto por dosis). Esto puede ser variado para algunas personas debido a las diferencias en el modo de administración y horarios de tratamiento.

1.6 Personas cuyo tratamiento con adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab o abatacept no está recomendado en esta guía NICE, pero

<sup>22</sup> Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed (TA375). National Institute for Health and Care Excellence. 2016. [www.nice.org.uk/guidance/ta375](http://www.nice.org.uk/guidance/ta375)

se inició dentro del servicio nacional de salud (SNS) antes de que se publicara esta guía, debería continuar el tratamiento hasta que ellos y su médico del SNS consideren apropiado suspenderlo.

### **Evaluación de la efectividad clínica**

El comité consideró como fuente de evidencia el informe de evaluación que fue preparado por la Escuela de Salud e Investigación Relacionada (SchARR) de la Universidad de Sheffield<sup>23</sup> que colabora con el National Institute for Health Research (NIHR).

Para la evaluación se incluyeron 03 subgrupos de poblaciones

Población 1: Adultos con AR activa grave no tratados previamente con MTX u otros FARME convencionales (definido por un DAS  $\geq$  5.1).

Población 2: Adultos con AR activa grave que habían sido tratados previamente con FARME convencionales incluyendo MTX, pero no FARME biológicos.

Población 3: Adultos con AR activa de moderada a grave que habían sido tratados previamente con FARME convencionales incluyendo MTX, pero no FARME biológicos.

Sesenta ensayos controlados aleatorios fueron identificados por el Grupo de Evaluación que cumplieron los criterios para su inclusión en la revisión sistemática:

- 6 ensayos fueron comparaciones directas (cabeza a cabeza) que compararon 1 FARME biológico con otro FARME biológico.
- 1 ensayo comparó inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa (como grupo) con FARME convencionales combinados (ensayo TACIT).
- 53 ensayos compararon un FARME biológico con placebo o FARME convencionales.

El Grupo de Evaluación (GE) informó que muchos de los ensayos incluidos en la revisión sistemática fueron de buena calidad con un riesgo de sesgo razonablemente bajo. El GE observó que puede haber problemas de generalización para el Reino Unido, porque algunos de los ensayos realizados en Japón utilizaron dosis bajas del tratamiento con metotrexato antes de la asignación al azar, lo que podría afectar la tasa de respuesta al metotrexato entre las poblaciones del ensayo. También observó que los criterios de inclusión de ensayos estrictos aplicados dieron como resultado poblaciones de estudio que pueden no reflejar completamente el rango de pacientes observados en la práctica clínica en Inglaterra, y que los ECAs no pueden capturar eventos adversos raros. Para el Grupo de Evaluación, los principales resultados de interés fueron los datos de respuesta del American College of Rheumatology (ACR) y de la European League Against Rheumatism (EULAR).

Estudios directos (cabeza a cabeza) con FARMEs biológicos

Hubo 6 ensayos directos de FARMEs biológicos, 5 de los cuales incluyeron personas que previamente habían usado metotrexato. Cuatro de los ensayos proporcionaron datos de

<sup>23</sup> Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2016; 20 (35).

respuesta ACR. Tres de los ensayos informaron que las tasas de respuesta ACR fueron similares para ambos FARMEs biológicos incluidos en el ensayo como: adalimumab y abatacept subcutáneo (AMPLE), etanercept e infliximab (De Filippis) y abatacept intravenoso e infliximab (ATTEST). Sin embargo, en el estudio ADACTA, las tasas de respuesta ACR fueron más altas (estadísticamente significativa) con la monoterapia con tocilizumab que con la monoterapia con adalimumab. Tres ensayos proporcionaron datos de respuesta EULAR para la población que había tenido metotrexato anteriormente. Dos de los ensayos informaron que las tasas de respuesta EULAR fueron similares para ambos FARME biológicos incluidos en el ensayo como: adalimumab y etanercept (RED-SEA) y abatacept e infliximab (ATTEST). Sin embargo, el estudio ADACTA informó que, a los 6 meses de seguimiento, las tasas de respuesta EULAR fue mayor, estadísticamente significativas, con tocilizumab en monoterapia que con adalimumab en monoterapia.

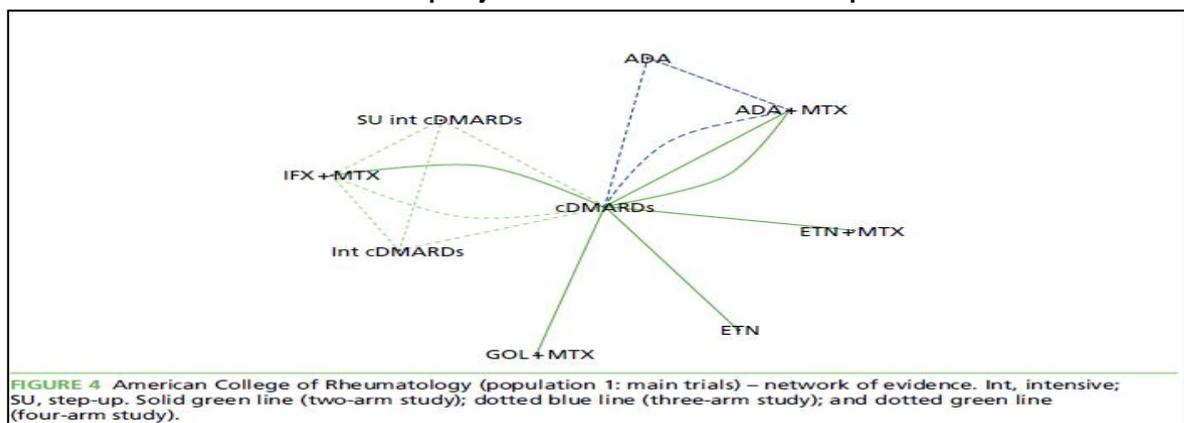
### Metanálisis en red

El Grupo de Evaluación realizó un metanálisis en red que incluyó 38 ensayos (ocho para la población 1 y 30 para las poblaciones 2 y 3) que proporcionaron datos relevantes de respuesta ACR y EULAR como medida de la respuesta en cualquier punto de tiempo entre 22 y 30 semanas. Se incluyeron en los análisis de sensibilidad 14 ensayos adicionales que se habían excluido de la revisión sistemática porque incluían una pequeña proporción de personas que utilizaron un FARME biológico o personas que tenían antecedentes de un bajo uso de metotrexato. Dos ensayos de tofacitinib también se incluyeron en los análisis de sensibilidad para crear vínculos adicionales entre los tratamientos.

### Personas no tratadas previamente con metotrexato

Para este grupo de pacientes, el GE realizó un metanálisis en red de la respuesta de ACR que incluyó 8 ensayos (BeST, COMET, Durez et al. 2004, GO-BEFORE, HIT HARD, OPTIMA, PREMIER). La red comparó los efectos de adalimumab (con y sin metotrexato), etanercept (con y sin metotrexato), infliximab más metotrexato, golimumab más metotrexato, FARMEs convencionales intensivos más prednisolona, FARMEs convencionales combinados intensificados (es decir, cuando la intensidad del tratamiento se incrementa con el tiempo para maximizar el control de la enfermedad) y los FARME convencionales. No estaban disponibles los datos para completar el análisis utilizando la respuesta EULAR.

### Numero de ECAs en los cuales cada pareja de intervenciones fueron comparadas - ACR



Aunque hubo incertidumbre y superposición entre los efectos del tratamiento en la respuesta ACR para las intervenciones en pacientes de la población 1, IFX más MTX se asoció con el mayor aumento en la tasa de respuesta y esta fue probablemente la intervención más efectiva. Otras intervenciones fueron menos efectivas y parecían pertenecer a tres grupos: (1) ETN más MTX, FARME convencionales intensivas y ADA más MTX; (2) GOL más MTX, ETN y FARME intensivas step up; y (3) FARME convencionales y ADA.

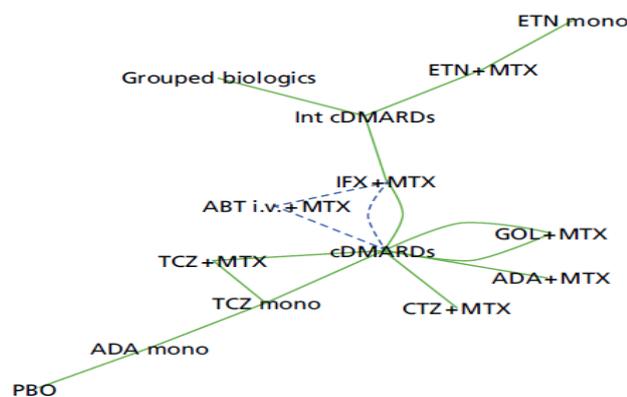
**Probabilidad de respuestas ACR en población con AR grave naive a MTX**

Intervention	At least ACR20 (95% CrI)	At least ACR50 (95% CrI)	At least ACR70 (95% CrI)
cDMARDs	0.564 (0.495 to 0.632)	0.322 (0.245 to 0.411)	0.169 (0.116 to 0.237)
ADA + MTX	0.722 (0.600 to 0.820)	0.486 (0.345 to 0.629)	0.298 (0.184 to 0.436)
ADA	0.507 (0.323 to 0.692)	0.272 (0.133 to 0.457)	0.136 (0.054 to 0.276)
ETN + MTX	0.785 (0.612 to 0.903)	0.566 (0.360 to 0.754)	0.370 (0.195 to 0.578)
ETN	0.668 (0.466 to 0.829)	0.424 (0.235 to 0.632)	0.246 (0.112 to 0.441)
IFX + MTX	0.828 (0.697 to 0.935)	0.627 (0.453 to 0.815)	0.432 (0.268 to 0.656)
GOL + MTX	0.686 (0.481 to 0.844)	0.445 (0.245 to 0.653)	0.263 (0.116 to 0.464)
Intensive cDMARDs	0.766 (0.586 to 0.904)	0.542 (0.339 to 0.754)	0.348 (0.179 to 0.577)
Step-up intensive cDMARDs	0.639 (0.446 to 0.827)	0.395 (0.219 to 0.626)	0.223 (0.101 to 0.432)

Personas tratadas previamente con metotrexato

Para la población de personas tratadas previamente con metotrexato, el Grupo de evaluación realizó un metanálisis en red para las respuestas EULAR y ACR. El Grupo de Evaluación realizó un análisis de sensibilidad que incluyeron ensayos excluidos del metaanálisis en red.

En el análisis principal, el Grupo de Evaluación incluyó 15 ensayos (ACT-RAY, ADACTA, ATTEST, AUGUST II, CERTAIN, GO-FORTH, GO-FORWARD, LARA, SATORI, START, Swefot, TOWARD, Van De Putte et al., 2004, JESMR, TACIT) que informaron la respuesta EULAR y comparó los efectos de los siguientes tratamientos con FARMES convencionales: Abatacept intravenoso más metotrexato, Adalimumab (con y sin metotrexato), FARMES convencionales intensivos (combinaciones de FARMES convencionales), Etanercept (con y sin metotrexato), Golimumab más metotrexato, Infliximab más metotrexato, Placebo, Tocilizumab (con y sin metotrexato), FARMES biológicos agrupados del ensayo TACIT y Certolizumab pegol más metotrexato.



**FIGURE 10** European League Against Rheumatism (populations 2 and 3: main trials) – network of evidence. Int, intensive; mono, monotherapy. Solid green line (two-arm study); and dotted blue line (three-arm study).

Aunque hubo incertidumbre y superposición entre los efectos del tratamiento en EULAR para las intervenciones en las poblaciones 2 y 3 en los ensayos principales, TCZ, TCZ más MTX y ETN más MTX se asociaron con el mayor aumento en la tasa de respuesta. Otras intervenciones fueron menos efectivas y parecieron caer en dos grupos: (1) GOL más MTX, CTZ más MTX, ADA, biológicos agrupados, ETN, ADA más MTX, ABT i.v. más MTX e IFX más MTX; y (2) FARME convencionales intensivos, Placebo y FARME convencionales. La inclusión de los estudios adicionales en la que los pacientes recibieron biológicos previamente dio lugar en general a las mismas agrupaciones, aunque el efecto de CTZ más MTX fue mucho mayor y similar al de TCZ, TCZ más MTX y ETN más MTX.

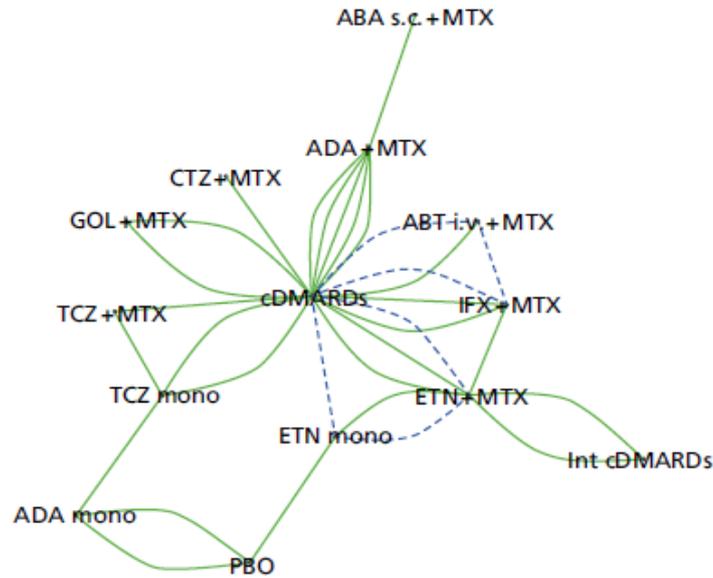
Las probabilidades de respuesta se muestran en el siguiente cuadro

#### Probabilidad de respuesta EULAR en poblaciones con experiencia a MTX (población 2 y 3)

Intervention	At least moderate (95% CrI)	At least good (95% CrI)
cDMARDs	0.451 (0.384 to 0.520)	0.094 (0.058 to 0.144)
ABT i.v. + MTX	0.690 (0.358 to 0.913)	0.242 (0.058 to 0.571)
ADA + MTX	0.700 (0.330 to 0.934)	0.252 (0.049 to 0.631)
ADA	0.757 (0.328 to 0.975)	0.311 (0.050 to 0.781)
Intensive cDMARDs	0.581 (0.180 to 0.910)	0.162 (0.017 to 0.567)
ETN + MTX	0.893 (0.426 to 0.996)	0.519 (0.082 to 0.931)
ETN	0.706 (0.121 to 0.989)	0.257 (0.009 to 0.867)
GOL + MTX	0.786 (0.545 to 0.929)	0.345 (0.134 to 0.620)
IFX + MTX	0.688 (0.436 to 0.874)	0.241 (0.084 to 0.490)
PBO	0.495 (0.070 to 0.942)	0.115 (0.004 to 0.648)
TCZ + MTX	0.914 (0.738 to 0.984)	0.568 (0.283 to 0.833)
TCZ	0.930 (0.770 to 0.990)	0.613 (0.319 to 0.875)
Grouped biologics	0.746 (0.211 to 0.983)	0.298 (0.022 to 0.823)
CTZ + MTX	0.779 (0.428 to 0.957)	0.336 (0.082 to 0.708)

El Grupo de Evaluación incluyó 28 ensayos (ACT-RAY, ADACTA, Kremer et al.2006, AMPLE, ARMADA trial, ARMADA 4, ATTEST, AUGUST II, CERTAIN, CHANGE, DE019, deFillippis et al. 2006, ETN Study 309, GO-FORTH, GO-FORWARD, CREATE IIb, Kim et al. 2007, LARA, Mathias et al. 2000, O'Dell et al. 2013, SAMURAI, START, TOWARD, Van De Putte et al. 2004, Weinblatt et al., 1999, Van De Putte et al., 2004, Kremer et al. 2003) que informaron la respuesta ACR y comparó los efectos de los siguientes tratamientos con FARMES convencionales:

Abatacept intravenoso más metotrexato, Adalimumab (con y sin metotrexato), FARMES convencionales intensivos (combinaciones de FARMES convencionales), Etanercept (con y sin metotrexato), Golimumab más metotrexato, Infliximab más metotrexato, Placebo, Tocilizumab (con y sin metotrexato), FARMES biológicos agrupados del ensayo TACIT, Certolizumab pegol más metotrexato.



**FIGURE 16** American College of Rheumatology (populations 2 and 3: main trials) – network of evidence. Int, intensive; mono, monotherapy. Solid green line (two-arm study); and dotted blue line (three-arm study)

Aunque hubo incertidumbre y superposición entre los efectos del tratamiento en la ACR para las intervenciones en las poblaciones 2 y 3 en los ensayos principales, ETN más MTX, TCZ y TCZ más MTX se asociaron con el mayor aumento en la tasa de respuesta. Otras intervenciones fueron menos efectivas y parecieron caer en dos grupos: (1) ETN, GOL más MTX, ABT s.c. más MTX, ADA más MTX, INF más MTX, CTX más MTX y ATB i.v. más MTX; y (2) FARME convencionales intensivos, ADA y FARME convencionales. La inclusión de los estudios adicionales en la que los pacientes recibieron biológicos previamente sugirió que se obtuvo una mayor estimación del efecto de CTZ más MTX. Otras intervenciones parecen dar lugar a tasas de respuesta muy similares. Las probabilidades de respuesta se muestran en la siguiente tabla:

**Probabilidad de respuesta ACR en poblaciones con experiencia a MTX (población 2 y 3)**

Intervention	At least ACR20 (95% CrI)	At least ACR50 (95% CrI)	At least ACR70 (95% CrI)
cDMARDs	0.298 (0.255 to 0.344)	0.123 (0.098 to 0.1530)	0.042 (0.031 to 0.056)
ABT i.v. + MTX	0.573 (0.418 to 0.719)	0.328 (0.200 to 0.480)	0.156 (0.079 to 0.268)
ADA + MTX	0.615 (0.500 to 0.726)	0.368 (0.263 to 0.489)	0.183 (0.115 to 0.276)
ADA	0.499 (0.286 to 0.712)	0.264 (0.116 to 0.472)	0.115 (0.039 to 0.263)
Intensive cDMARDs	0.503 (0.293 to 0.704)	0.266 (0.120 to 0.462)	0.117 (0.041 to 0.254)
ETN + MTX	0.713 (0.576 to 0.823)	0.472 (0.330 to 0.617)	0.263 (0.157 to 0.394)
ETN	0.645 (0.467 to 0.798)	0.398 (0.237 to 0.580)	0.205 (0.100 to 0.359)
GOL + MTX	0.642 (0.469 to 0.793)	0.395 (0.239 to 0.573)	0.202 (0.101 to 0.351)
IFX + MTX	0.595 (0.466 to 0.718)	0.348 (0.236 to 0.479)	0.169 (0.099 to 0.268)
PBO	0.175 (0.063 to 0.362)	0.059 (0.015 to 0.163)	0.016 (0.003 to 0.061)
TCZ + MTX	0.706 (0.542 to 0.837)	0.464 (0.299 to 0.638)	0.256 (0.136 to 0.415)
TCZ	0.717 (0.578 to 0.830)	0.477 (0.332 to 0.627)	0.266 (0.159 to 0.405)
CTZ + MTX	0.564 (0.314 to 0.785)	0.319 (0.133 to 0.563)	0.150 (0.046 to 0.341)
ABT s.c. + MTX	0.638 (0.400 to 0.837)	0.391 (0.188 to 0.637)	0.199 (0.073 to 0.415)

**The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (TA195) *Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor*, (2010)<sup>24</sup>** Realiza las siguientes recomendaciones:

1. Rituximab en combinación con metotrexato como una opción para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa grave que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), que incluyen al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). El tratamiento con rituximab debe administrarse cada 6 meses.
2. El tratamiento con rituximab en combinación con metotrexato debe ser continuado solo si hay una respuesta adecuada después del inicio de la terapia y si se mantiene una respuesta adecuada después del retratamiento con una dosificación en un intervalo de al menos 6 meses. Una respuesta adecuada se define como una mejora en el puntaje de actividad de la enfermedad (DAS28) de 1.2 puntos o más.
3. Adalimumab, etanercept, infliximab y abatacept, cada uno de ellos en combinación con metotrexato, se recomiendan como opciones de tratamiento solo para adultos con artritis reumatoide activa grave que ha tenido una respuesta inadecuada a, o tiene una intolerancia a otros FARME, incluido al menos un inhibidor de TNF, y que no pueden recibir terapia con rituximab porque tienen una contraindicación para rituximab, o cuando se retira el rituximab debido a un evento adverso.
4. La monoterapia con adalimumab y etanercept se recomiendan como opciones de tratamiento para adultos con artritis reumatoide activa grave que han tenido una respuesta inadecuada a, o tiene una intolerancia a, otros FARME, incluyendo al menos un inhibidor TNF y que no puede recibir terapia de rituximab porque tienen una contraindicación para MTX, o cuando MTX es retirado debido a un evento adverso.
5. El tratamiento con adalimumab, etanercept, infliximab y abatacept debe continuarse solo si hay una respuesta adecuada (como se define en el punto 2) 6 meses después del inicio de la terapia. El tratamiento debe ser monitoreado, con evaluación de DAS28, al menos cada 6 meses y continuará solo si se mantiene una respuesta adecuada.
6. Al usar DAS28, los profesionales de la salud deben tener en cuenta cualquier discapacidad física, sensorial o de aprendizaje, dificultades de comunicación o características de la enfermedad que puedan afectar negativamente la evaluación del paciente y realizar cualquier ajuste que consideran apropiados.
7. Un equipo con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la AR y que trabaja bajo la supervisión de un reumatólogo debe iniciar, supervisar y evaluar la respuesta al tratamiento con rituximab, adalimumab, etanercept, infliximab o abatacept.

### c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

La Evaluación de Tecnología Sanitaria elaborada por el **Health Technology Assessment (HTA) programme**, que forma parte del **National Institute for Health Research (NIHR)** del Reino Unido<sup>25</sup> fue considerada por NICE para la recomendación de la guía TA375 incluida en el apartado de guías de este informe .

<sup>24</sup> Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (TA195). National Institute for Health and Care Excellence. 2010. [www.nice.org.uk/guidance/ta195](http://www.nice.org.uk/guidance/ta195)

<sup>25</sup> Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

La estrategia de búsqueda identificó 274 resultados (MEDLINE- PubMed), después de la lectura de títulos y resúmenes fueron considerados 11 revisiones sistemáticas potencialmente relevantes. De las cuales 04 revisiones sistemáticas cumplieron con nuestro objetivo y fueron incluidos para el análisis de la evidencia. Las revisiones sistemáticas que fueron excluidas son: Ho et al. 2015<sup>26</sup> y Graudal et al. 2014<sup>27</sup> debido a que la población del estudio correspondía a pacientes naive (sin tratamiento previo), Cristancho et al. 2016<sup>28</sup> comparó tocilizumab con otros FARME, Nam et al 2016<sup>29</sup> y Ramiro et al 2016<sup>30</sup> incluyeron pacientes naive y que fracasaron a MTX u otro FARME y sirvieron para actualizar las recomendaciones del EULAR 2016, Buckley et al. 2015<sup>31</sup> y Jansen et al. 2014<sup>32</sup> se descartaron porque los estudios incluidos en estas revisiones sistemáticas fueron también incluidos en las revisiones Cochrane analizados en este informe.

### REVISIONES SISTEMATICAS

#### Metotrexate en monoterapia o en combinación con otro FARME sintético convencional, FARME biológico o tofacinib en pacientes con AR refractarios a MTX

**Hazlewood et al (2016)**<sup>33</sup> Revisión sistemática de Cochrane cuyo objetivo fue comparar metotrexato solo y todos las combinaciones de FARME con metotrexato utilizados actualmente para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes naive (sin tratamiento previo) o con una respuesta inadecuada (IR) a metotrexato.

Se incluyeron 158 ensayos aleatorizados o cuasi-aleatorizados (más de 37,000 pacientes) con una duración entre 12 semanas y 2 años que contenían cualquier intervención de interés, publicados entre 1985 y 2016. Los pacientes fueron adultos > 18 años con AR de acuerdo al criterio de clasificación de 1958, 1987 y 2010. Las intervenciones consideradas en esta revisión fueron: Metotrexato solo (oral o parenteral), metotrexato en combinación con FARME sintéticos convencionales (Hidroxicloroquina/cloroquina, sulfasalazina, leflunomida, ciclosporina, oro intramuscular y azatioprina), metotrexato en

---

disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016; 20 (35).

<sup>26</sup> Ho et al. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2015.

<sup>27</sup> Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, Christensen R, Juergens G (2014) Effect of Combination Therapy on Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 9(9): e106408. doi:10.1371/journal.pone.0106408

<sup>28</sup> Cristancho R. et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. DOI: 10.1007/s10067-016-3435-2

<sup>29</sup> Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2017; **76:1108**–1113. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210713.

<sup>30</sup> Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 017; **76:1093**–1101. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708.

<sup>31</sup> Buckley F, et al. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(5):409-23

<sup>32</sup> Jansen JP. et al. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – a systematic review and network meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes* 2014, 12:102.

<sup>33</sup> Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD010227. DOI: 10.1002/14651858.CD010227.pub2.

combinación con FARME biológicos (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, rituximab, and tocilizumab) y metotrexato combinado con tofacitinib.

Table 1 | Summary of trial characteristics

Drug	No of studies	No of patients	Year published, median (range)	Early escape design, % of studies (No of patients)	Trial duration*, median (range) weeks	MTX dose >15 mg/wkt, % of studies (No of patients)	Disease duration, median (range) years	Swollen joint count, median (range)
<b>MTX + bDMARDs/tofacitinib:</b>								
MTX + etanercept	10	2448	2007 (1999-2014)	0	38 (12-52)	50 (n=1833)	2 (0.5-13)	13.9 (11-24)
MTX + Infliximab	13	2806	2006 (2000-14)	8 (n=264)	26 (13-54)	46 (n=1990)	7.6 (0.4-10.5)	15 (5-21.5)
MTX + adalimumab	16	4465	2010 (2003-15)	38 (n=1936)	24 (12-104)	50 (n=1809)	2.5 (0.1-11.7)	16.3 (8.7-22.5)
MTX + rituximab	4	1262	2008 (2004-12)	25 (n=342)	24 (24-104)	50 (n=683)	8.6 (0.9-11.5)	20.9 (20.2-21.6)
MTX + abatacept	10	3612	2012 (2005-15)	0	25 (17-52)	60 (n=3014)	6.4 (0.5-9.3)	17.1 (10-22.4)
MTX + tocilizumab	10	4859	2012 (2006-16)	50 (n=3671)	24 (16-52)	60 (n=2729)	6.6 (0.4-9.2)	13.7 (6.4-20.1)
MTX + certolizumab	7	2680	2012 (2008-15)	71 (n=1561)	24 (24-52)	29 (n=1119)	6 (0.3-9.6)	21 (16.4-22.5)
MTX + golimumab	6	1640	2012 (2008-13)	83 (n=1570)	24 (16-52)	50 (n=1132)	6.9 (3.2-8.7)	13.5 (11.6-15.4)
MTX + tofacitinib	4	749	2012 (2011-15)	50 (n=621)	24 (12-52)	50 (n=621)	8.7 (0.7-9.1)	14.7 (14.1-14.9)
Subtotal	80	24521	2011 (1999-2016)	31 (n=9965)	24 (12-104)	50 (n=14930)	6.3 (0.1-13)	16.4 (5-24)
<b>Comparative effectiveness trials:</b>								
Head-to-head bDMARDs/tofacitinib	4	1658	2010 (2006-14)	25 (n=501)	27 (26-104)	50 (n=1077)	7.8 (1.8-11.3)	16.6 (15.9-20.6)
MTX + bDMARDs v MTX + csDMARDs	4	1382	2012 (2012-13)	0	63 (16-104)	25 (n=353)	0.5 (0.3-5.2)	12 (11.2-12.8)
Subtotal	8	3040	2012 (2006-14)	12 (n=501)	27 (16-104)	38 (n=1430)	5.2 (0.3-11.3)	15.9 (11.2-20.6)
<b>MTX + csDMARDs:</b>								
MTX + azathioprine	1	209	1992	0	24	0	8.6	17.3
MTX + hydroxychloroquine/ chloroquine	7	452	2005 (1993-2012)	0	26 (12-52)	0	4 (0.3-7.7)	10.7 (8.2-27.3)
MTX + sulfasalazine	6	639	2000 (1994-2007)	0	52 (24-76)	0	0.4 (0.2-5)	16.7 (9.8-22.6)
MTX + ciclosporin	9	1100	2003 (1995-2008)	11 (n=120)	48 (16-104)	22 (n=64)	1.1 (0.2-10.3)	13.6 (11-19)
MTX + sulfasalazine + hydroxychloroquine	4	503	2005 (1996-2013)	0	91 (13-104)	0	4.4 (0.5-8.6)	17.1 (9.5-29.8)
MTX + leflunomide	3	921	2006 (2002-15)	0	24 (16-36)	67 (n=455)	6.2 (0.7-11.6)	14.3 (10.7-18)
MTX + IM gold	1	65	2005	0	48	100 (n=65)	3.2	11
Subtotal	31	3889	2003 (1992-2015)	3 (n=120)	48 (12-104)	16 (n=584)	1.1 (0.2-11.6)	13.6 (8.2-29.8)
<b>MTX v csDMARD monotherapy:</b>								
Placebo	5	324	1985 (1985-93)	20 (n=52)	14 (12-18)	0	9.5 (4.8-14)	27.5 (24-30.9)
Azathioprine	5	257	1991 (1987-94)	0	24 (24-52)	0	12 (8.7-13.9)	14.6 (9.5-21.9)
IM gold	5	489	1991 (1988-2001)	0	48 (26-52)	20 (n=99)	4 (1.2-6)	14 (13.9-15.2)
Sulfasalazine	2	211	1998 (1995-2002)	0	24	0	4 (1.4-6.6)	9.3
Ciclosporin	2	203	1999 (1998-2000)	0	65 (26-104)	50 (n=100)	3.8 (2.2-5.5)	13.1 (12.2-14)
Leflunomide	16	3258	2002 (1999-2014)	12 (n=567)	24 (12-52)	25 (n=927)	3.9 (0.5-6.8)	11.8 (8.2-16.5)
Hydroxychloroquine	2	409	2006 (2000-12)	0	24	0	1.5 (1-2.1)	NA
SC v oral MTX	2	467	2009 (2008-10)	50 (n=383)	24	100 (n=467)	0.2	15
Subtotal	39	5618	2000 (1985-2014)	10 (n=1002)	24 (12-104)	21 (n=1593)	4.5 (0.2-14)	14 (8.2-30.9)
Total	158	37068	2008 (1985-2016)	20 (n=11 588)	24 (12-104)	35 (n=18537)	4.8 (0.1-14)	15.1 (5-30.9)

Trials are grouped by comparator and sorted by year of first trial within each class, for illustrative purposes. Patients' characteristics, including number of patients, include only arms considered in review.

DMARD=disease modifying antirheumatic drug; bDMARD; biologic DMARD; csDMARD=conventional synthetic DMARD; tsDMARD=targeted synthetic DMARD; IM=intramuscular; MTX=metotrexate; SC=subcutaneous; SJC=swollen joint count.

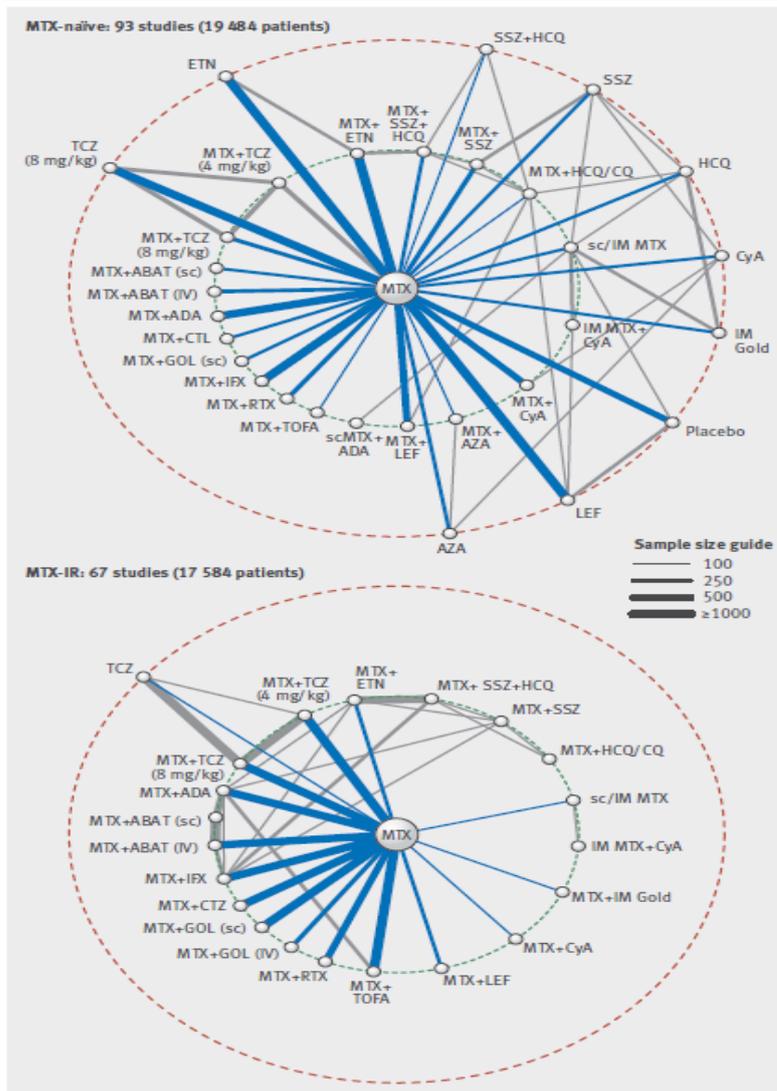
\*Trial duration for efficacy outcomes; some studies had longer follow-up for safety outcomes.

†Studies for which dose of methotrexate could be confirmed as ≥15 mg/week; in some studies, methotrexate was dosed across a range of values that included 15 mg/week, but the actual dose was not provided.

## Medidas de resultados

Los principales resultados de la revisión fueron: Respuesta ACR 50 (mejoría clínica importante), una medida compuesta de mejora en la actividad de la enfermedad (resultado dicotómico); progresión radiográfica, medida por Larsen, Sharp o puntajes modificados de Larsen / Sharp (resultado continuo); y retiros debido a eventos adversos, incluida la muerte (resultado dicotómico).

Los resultados secundarios de la revisión fueron: Respuesta ACR 20 y ACR 70, DAS28, remisión de la DAS28, definido como una DAS28 < 2.6, respuesta EULAR (moderado o bueno), progresión no radiográfica, recuento de articulaciones inflamadas, retiros debido a la ineficacia, dolor (escala analógica visual), limitación funcional, medida por HAQ-DI, fatiga, eventos adversos serios, infecciones serias, efectos adversos gastrointestinales, transaminasas elevadas (ALT o AST) y toxicidad hematológica.



Redes de estudios incluidos para pacientes naive a metotrexato (arriba) y con respuesta inadecuada a metotrexato (en la parte inferior). Cada línea representa una comparación directa entre dos tratamientos de uno o más ensayos. Los FARME sintéticos biológicos/dirigidos se muestran a la izquierda de cada red y los FARME sintéticos convencionales a la derecha. Los tratamientos en el círculo más interno (línea con puntos de color verde) son tratamientos de interés, mientras que los tratamientos en el círculo más externo (línea con puntos de color rojo) son otros tratamientos que forman enlaces entre los tratamientos de interés. Las comparaciones contra el metotrexato se muestran en azul. Se incluyeron dos ensayos en ambos análisis.

ABAT = abatacept; ADA = adalimumab; AZA = azatioprina; CQ = cloroquina; ETN = etanercept; CTL=certolizumab; CyA = ciclosporina; GOL = golimumab; HCQ = hidroxicloroquina; IFX = infliximab; IM = intramuscular; IR = respuesta inadecuada; IV = intravenoso; LEF = leflunomida; MTX = metotrexato; RT X = rituximab; sc = subcutáneo; SSZ = sulfasalazina; TOFA = tofacitinib; TCZ = tocilizumab

## Resultados: En pacientes con inadecuada respuesta a MTX

### Respuesta ACR 50

Cuarenta y cinco ensayos con 12549 pacientes se incluyeron en este análisis. Varios tratamientos fueron estadística y significativamente superior al metotrexato oral para la respuesta de ACR50. Los resultados alcanzaron significación estadística para la combinación de metotrexato y varios FARME sintéticos convencionales (sulfasalazina + hidroxicloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida o oro intramuscular), metotrexato + todos los FARME biológicos con evidencia disponible, y metotrexato + tofacitinib. La probabilidad estimada de una respuesta ACR50 con la terapia triple fue del 60,5% (39,4% a 81,8%) y varió ampliamente para otros tratamientos (rango estimación puntual 27-70%). No se encontraron ensayos de certolizumab, ya que los ensayos disponibles se consideraron con alto riesgo de sesgo. En general, los IC en las comparaciones por pares entre las diferentes combinaciones de tratamientos fueron amplios, aunque algunas estimaciones alcanzaron significación estadística: metotrexato + etanercept fue superior a la combinación de metotrexato + la mayoría de los FARME biológicos, y metotrexato + sulfasalazina + hidroxicloroquina fue superior al metotrexato + los FARME (abatacept intravenoso, infliximab y tocilizumab 4 mg / kg).

La calidad de la evidencia de metotrexato + sulfasalazina + hidroxycloroquina versus metotrexato fue considerado "moderado" ya que existían algunas inconsistencias en los hallazgos de los dos ensayos que compararon la terapia triple con MTX + etanercept (RACAT 2013; TEAR 2012) y porque el diseño de uno de los estudios se consideró que abordaban indirectamente la comparación de intereses (TEAR 2012). Este ensayo asignó al azar a los pacientes al inicio del estudio a pasar al tratamiento triple o al metotrexato + etanercept, solo si se encontró una respuesta inadecuada al metotrexato luego de 6 meses (TEAR 2012).

Table 3 | Summary of findings: methotrexate inadequate response patients

Intervention	Absolute risk (95% CrI) No of events/1000 patients at 1 year	Average treatment effect relative to oral MTX (95% CrI) Odds ratio	Probability treatment superior to oral MTX %	No of trials providing direct evidence	Quality of evidence
ACRSO (45 studies; 12549 patients)					
MTX	127	Reference	–	–	
MTX + abatacept (IV)	357 (290 to 437)	3.81 (2.80 to 5.33)	>99	5	High
MTX + abatacept (SC)	377 (284 to 488)	4.16 (2.72 to 6.53)	>99	0	High
MTX + adalimumab	389 (330 to 462)	4.37 (3.38 to 5.89)	>99	10	High
MTX + etanercept	642 (456 to 818)	12.31 (5.76 to 30.78)	>99	3	Moderate (study limitations)
MTX + golimumab (SC)	395 (273 to 539)	4.49 (2.57 to 8.01)	>99	3	Moderate (study limitations, indirectness)
MTX + golimumab (IV)	343 (207 to 514)	3.58 (1.79 to 7.25)	>99	1	Moderate (study limitations)
MTX + infliximab	335 (264 to 422)	3.46 (2.46 to 5.00)	>99	6	High
MTX + rituximab	343 (241 to 477)	3.59 (2.18 to 6.27)	>99	3	High
MTX + tocilizumab (4 mg/kg)	273 (171 to 399)	2.57 (1.42 to 4.56)	>99	2	High
MTX + tocilizumab (8 mg/kg)	377 (264 to 499)	4.16 (2.46 to 6.85)	>99	3	High
MTX + tofacitinib	441 (325 to 568)	5.42 (3.31 to 9.01)	>99	3	High
MTX + hydroxychloroquine/chloroquine	566 (241 to 871)	8.94 (2.18 to 46.14)	>99	0	Low (high imprecision)
MTX + IM gold	704 (228 to 988)	16.34 (2.03 to 553.42)	>99	1	Very low (extreme imprecision)
MTX + leflunomide	453 (245 to 703)	5.69 (2.23 to 16.27)	>99	1	Moderate (imprecision)
MTX + sulfasalazine	267 (67 to 667)	2.50 (0.49 to 13.76)	87	0	Low (high imprecision)
MTX + sulfasalazine + hydroxychloroquine	605 (394 to 818)	10.51 (4.46 to 30.81)	>99	0	Moderate (study limitations)

### Progresión radiográfica

Diez ensayos con 3238 pacientes fueron incluidos en este análisis. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre cualquier tratamiento y metotrexato oral, aunque la probabilidad de superioridad varió desde 76% (metotrexato más Golimumab subcutáneo) al 94% (metotrexato más infliximab).

Al igual que en el análisis en pacientes sin tratamiento previo con metotrexato, los intervalos creíbles fueron más precisos en el modelo de efectos fijos post hoc, lo que resultó en varios tratamientos que alcanzaron significación estadística en relación con el metotrexato oral (metotrexato más abatacept (intravenoso y subcutáneo), adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab por vía intravenosa. Existió una probabilidad del 96% de que el metotrexato más sulfasalazina más hidroxycloroquina fue superior al metotrexato oral en el modelo de efectos fijos (diferencia de medias estandarizada  $-0,40$ , intervalo creíble 95%  $-0,84$  a  $0,04$ ).



**Table C8. Pair-wise comparisons for ACR50 response: MTX-inadequate response**

Medication	MTX	MTX+ABAT (IV)	MTX+ABAT (sc)	MTX+ADA	MTX+ETN	MTX+GOL (sc)	MTX+GOL (IV)	MTX+IFX	MTX+RTX	MTX+TCZ (4 mg/kg)	MTX+TCZ (8 mg/kg)	MTX+TOFA	MTX+HCQ/CQ	MTX+IMGold	MTX+LEF	MTX+SSZ
MTX+ABAT (IV)	3.8 (2.8 to 5.3) >99%	--														
MTX+ABAT (sc)	4.2 (2.7 to 6.5) >99%	1.1 (0.75 to 1.6) 69%	--													
MTX+ADA	4.4 (3.4 to 5.9) >99%	1.1 (0.79 to 1.7) 77%	1.0 (0.68 to 1.6) 60%	--												
MTX+ETN	12 (5.8 to 31) >99%	3.2 (1.5 to 8.5) >99%	2.9 (1.3 to 8.2) 99%	2.8 (1.3 to 7.3) 99%	--											
MTX+GOL (sc)	4.5 (2.6 to 8.0) >99%	1.2 (0.62 to 2.3) 69%	1.1 (0.53 to 2.2) 58%	1.0 (0.55 to 1.9) 53%	0.37 (0.13 to 0.93) 2%	--										
MTX+GOL (IV)	3.6 (1.8 to 7.2) >99%	0.94 (0.43 to 2.0) 43%	0.86 (0.37 to 1.9) 35%	0.83 (0.38 to 1.7) 29%	0.29 (0.09 to 0.79) 1%	0.79 (0.32 to 1.9) 31%	--									
MTX+IFX	3.5 (2.5 to 5.0) >99%	0.91 (0.58 to 1.4) 32%	0.83 (0.48 to 1.4) 23%	0.79 (0.50 to 1.2) 14%	0.28 (0.11 to 0.64) <1%	0.78 (0.39 to 1.5) 22%	0.97 (0.44 to 2.1) 47%	--								
MTX+RTX	3.6 (2.2 to 6.3) >99%	0.93 (0.52 to 1.8) 42%	0.86 (0.44 to 1.8) 33%	0.82 (0.46 to 1.5) 25%	0.30 (0.11 to 0.70) <1%	0.80 (0.38 to 1.8) 29%	1.00 (0.43 to 2.5) 50%	1.0 (0.56 to 2.0) 54%	--							
MTX+TCZ (4 mg/kg)	2.6 (1.4 to 4.6) >99%	0.67 (0.34 to 1.3) 12%	0.62 (0.29 to 1.2) 9%	0.59 (0.30 to 1.1) 5%	0.21 (0.07 to 0.59) <1%	0.58 (0.25 to 1.3) 8%	0.72 (0.28 to 1.7) 24%	0.74 (0.37 to 1.4) 19%	0.71 (0.31 to 1.6) 20%	--						
MTX+TCZ (8 mg/kg)	4.2 (2.5 to 6.8) >99%	1.1 (0.58 to 2.0) 61%	1.0 (0.50 to 1.9) 50%	0.95 (0.51 to 1.7) 43%	0.34 (0.12 to 0.89) 1%	0.93 (0.42 to 1.9) 42%	1.2 (0.47 to 2.7) 64%	1.2 (0.63 to 2.2) 72%	1.1 (0.53 to 2.4) 65%	1.6 (0.96 to 2.7) 97%	--					
MTX+TOFA	5.4 (3.3 to 9.0) >99%	1.4 (0.80 to 2.5) 89%	1.3 (0.69 to 2.4) 81%	1.2 (0.74 to 2.1) 81%	0.44 (0.16 to 1.1) 4%	1.2 (0.56 to 2.6) 70%	1.5 (0.64 to 3.5) 85%	1.6 (0.85 to 2.9) 93%	1.5 (0.71 to 3.0) 86%	2.1 (0.99 to 4.7) 97%	1.3 (0.65 to 2.7) 79%	--				
MTX+HCQ/CQ	8.9 (2.2 to 46) >99%	2.3 (0.55 to 13) 88%	2.2 (0.49 to 12) 85%	2.0 (0.48 to 11) 84%	0.74 (0.21 to 2.7) 30%	2.0 (0.43 to 11) 81%	2.5 (0.52 to 15) 88%	2.6 (0.60 to 14) 90%	2.5 (0.54 to 14) 89%	3.6 (0.73 to 21) 93%	2.2 (0.48 to 12) 83%	1.6 (0.38 to 9.3) 74%	--			
MTX+IMGold	16 (2.0 to 553) >99%	4.3 (0.51 to 146) 89%	3.9 (0.46 to 134) 87%	3.7 (0.44 to 129) 86%	1.3 (0.13 to 43) 57%	3.7 (0.40 to 124) 85%	4.6 (0.49 to 163) 89%	4.6 (0.57 to 166) 91%	4.5 (0.51 to 155) 90%	6.3 (0.71 to 234) 95%	3.9 (0.46 to 146) 87%	3.0 (0.34 to 107) 80%	1.9 (0.12 to 60) 65%	--		
MTX+LEF	5.7 (2.2 to 16) >99%	1.5 (0.56 to 4.5) 78%	1.4 (0.50 to 4.2) 73%	1.3 (0.48 to 3.8) 70%	0.46 (0.13 to 1.6) 11%	1.3 (0.40 to 4.2) 66%	1.6 (0.49 to 5.6) 78%	1.6 (0.60 to 5.0) 83%	1.6 (0.52 to 4.9) 80%	2.2 (0.71 to 7.5) 93%	1.4 (0.47 to 4.5) 72%	1.1 (0.36 to 3.3) 54%	0.64 (0.09 to 3.8) 30%	0.34 (0.01 to 3.7) 21%	--	
MTX+SSZ	2.5 (0.49 to 14) 87%	0.65 (0.12 to 3.6) 32%	0.60 (0.11 to 3.4) 29%	0.57 (0.11 to 3.2) 26%	0.21 (0.05 to 0.88) 2%	0.55 (0.10 to 3.2) 26%	0.70 (0.12 to 4.5) 36%	0.71 (0.14 to 4.1) 36%	0.69 (0.12 to 4.0) 34%	0.98 (0.17 to 6.1) 49%	0.61 (0.11 to 3.7) 30%	0.46 (0.08 to 2.7) 20%	0.28 (0.07 to 1.0) 3%	0.15 (0.00 to 2.4) 10%	0.46 (0.06 to 3.2) 20%	--
MTX+SSZ+HCQ	11 (4.5 to 31) >99%	2.8 (1.1 to 8.4) 99%	2.5 (0.97 to 8.0) 97%	2.4 (0.97 to 7.2) 97%	0.86 (0.53 to 1.4) 25%	2.3 (0.83 to 7.7) 95%	2.9 (0.98 to 10) 97%	3.0 (1.2 to 9.4) 99%	2.9 (1.1 to 9.2) 98%	4.1 (1.4 to 14) >99%	2.5 (0.93 to 8.5) 95%	1.9 (0.73 to 6.3) 90%	1.2 (0.35 to 3.7) 60%	0.66 (0.02 to 7.1) 39%	1.9 (0.49 to 7.7) 81%	4.1 (1.1 to 17) 98%

Treatment effects are presented as the median Odds Ratio (OR) with 95% credible intervals and the probability of superiority (higher odds of ACR50 response) for the row versus column. Shaded cells reflect comparisons in which the credible interval excluded the null value.

Abbreviations: ABAT, abatacept; ADA, adalimumab; AZA, azathioprine; CTZ, certolizumab; CQ, chloroquine; CyA, cyclosporine A; ETN, etanercept; GOL, golimumab; HCQ, hydroxychloroquine; IFX, infliximab; IM, intra-muscular; IV, intravenous; LEF, leflunomide; MTX, methotrexate; RTX, rituximab; sc, subcutaneous; SSZ, sulphasalazine; TCZ, tocilizumab; TOFA, tofacitinib

**Table C10. Pair-wise comparisons for radiographic progression (change from baseline, random-effects model): MTX-inadequate response**

Medication	MTX	MTX+ABAT (IV)	MTX+ABAT (sc)	MTX+ADA	MTX+ETN	MTX+GOL (sc)	MTX+GOL (IV)	MTX+IFX
MTX+ABAT (IV)	-0.30 (-1.44 to 0.85) 84%	--						
MTX+ABAT (sc)	-0.48 (-2.03 to 1.2) 86%	-0.18 (-2.11 to 1.8) 67%	--					
MTX+ADA	-0.44 (-1.53 to 0.72) 90%	-0.14 (-1.71 to 1.5) 67%	0.04 (-1.11 to 1.2) 43%	--				
MTX+ETN	-0.60 (-2.41 to 1.2) 87%	-0.30 (-2.46 to 1.8) 72%	-0.11 (-2.59 to 2.3) 58%	-0.14 (-2.34 to 2.0) 61%	--			
MTX+GOL (sc)	-0.14 (-0.96 to 0.67) 76%	0.15 (-1.27 to 1.6) 32%	0.33 (-1.52 to 2.1) 21%	0.29 (-1.12 to 1.7) 19%	0.45 (-1.50 to 2.4) 20%	--		
MTX+GOL (IV)	-0.44 (-1.55 to 0.73) 89%	-0.15 (-1.76 to 1.5) 67%	0.04 (-1.99 to 2.0) 46%	0.00 (-1.62 to 1.5) 50%	0.15 (-1.98 to 2.3) 38%	-0.30 (-1.67 to 1.1) 80%	--	
MTX+IFX	-0.69 (-1.83 to 0.47) 94%	-0.40 (-2.04 to 1.2) 82%	-0.21 (-2.21 to 1.7) 67%	-0.24 (-1.89 to 1.3) 72%	-0.10 (-1.50 to 1.3) 62%	-0.55 (-1.97 to 0.88) 88%	-0.25 (-1.88 to 1.3) 73%	--
MTX+SSZ+HCQ	-0.41 (-2.02 to 1.2) 82%	-0.12 (-2.14 to 1.9) 60%	0.07 (-2.24 to 2.4) 45%	0.04 (-1.96 to 2.0) 47%	0.19 (-0.62 to 0.99) 18%	-0.27 (-2.11 to 1.5) 71%	0.03 (-1.95 to 2.0) 47%	0.28 (-0.85 to 1.4) 17%

Treatment effects are presented as the median standardized mean difference (smd) with 95% credible intervals and the probability of superiority (less radiographic progression) for the row versus column.

Abbreviations: ABAT, abatacept; ADA, adalimumab; ETN, etanercept; GOL, golimumab; HCQ, hydroxychloroquine; IFX, infliximab; IV, intravenous; MTX, methotrexate; sc, subcutaneous; SSZ, sulphasalazine

**Table C12. Pair-wise comparisons for radiographic progression (change from baseline, fixed-effect model): MTX-inadequate response**

Medication	MTX	MTX+ABAT (IV)	MTX+ABAT (sc)	MTX+ADA	MTX+ETN	MTX+GOL (sc)	MTX+GOL (IV)	MTX+IFX
MTX+ABAT (IV)	-0.29 (-0.49 to -0.09) >99%	--						
MTX+ABAT (sc)	-0.48 (-0.75 to -0.21) >99%	-0.18 (-0.53 to 0.15) 86%	--					
MTX+ADA	-0.44 (-0.66 to -0.23) >99%	-0.15 (-0.45 to 0.14) 84%	0.04 (-0.13 to 0.21) 34%	--				
MTX+ETN	-0.57 (-1.05 to -0.10) 99%	-0.28 (-0.81 to 0.23) 86%	-0.10 (-0.63 to 0.45) 63%	-0.13 (-0.65 to 0.39) 69%	--			
MTX+GOL (sc)	-0.13 (-0.34 to 0.07) 90%	0.16 (-0.13 to 0.45) 14%	0.35 (0.00 to 0.69) 2%	0.31 (0.01 to 0.60) 2%	0.44 (-0.07 to 0.96) 5%	--		
MTX+GOL (IV)	-0.44 (-0.64 to -0.24) >99%	-0.15 (-0.43 to 0.14) 84%	0.04 (-0.30 to 0.38) 41%	0.01 (-0.29 to 0.30) 48%	0.14 (-0.38 to 0.66) 31%	-0.30 (-0.59 to -0.02) 98%	--	
MTX+IFX	-0.68 (-1.03 to -0.34) >99%	-0.39 (-0.80 to 0.00) 97%	-0.21 (-0.65 to 0.23) 82%	-0.24 (-0.64 to 0.16) 88%	-0.11 (-0.44 to 0.21) 75%	-0.55 (-0.95 to -0.15) >99%	-0.25 (-0.66 to 0.15) 89%	--
MTX+SSZ+HCQ	-0.40 (-0.84 to 0.04) 96%	-0.10 (-0.60 to 0.38) 66%	0.08 (-0.43 to 0.60) 39%	0.04 (-0.43 to 0.53) 43%	0.17 (-0.01 to 0.36) 3%	-0.26 (-0.75 to 0.21) 86%	0.04 (-0.45 to 0.53) 44%	0.29 (0.02 to 0.56) 2%

Treatment effects are presented as the median standardized mean difference (smd) with 95% credible intervals and the probability of superiority (less radiographic progression) for the row versus column. Shaded cells reflect comparisons in which the credible interval excluded the null value.

Abbreviations: ABAT, abatacept; ADA, adalimumab; ETN, etanercept; GOL, golimumab; HCQ, hydroxychloroquine; IFX, infliximab; IV, intravenous; MTX, methotrexate; sc, subcutaneous; SSZ, sulphasalazine

Table 3 | Summary of findings: methotrexate inadequate response patients

Intervention	Absolute risk (95% CrI)	Average treatment effect relative to oral MTX (95% CrI)	Probability treatment superior to oral MTX	No of trials providing direct evidence	Quality of evidence
<b>Radiographic progression (10 studies; 3238 patients)</b>					
	Mean change on Sharp-VdH scale over 1 year (points)	Standardized mean difference	%		
MTX	3.35	Reference	–	–	
MTX + abatacept (IV)	1.45 (–5.85 to 8.80)	–0.30 (–1.44 to 0.85)	84	1	Moderate (imprecision)
MTX + abatacept (SC)	0.26 (–9.65 to 11.10)	–0.48 (–2.03 to 1.21)	86	0	Moderate (imprecision)
MTX + adalimumab	0.51 (–6.42 to 7.96)	–0.44 (–1.53 to 0.72)	90	1	Moderate (study limitations, imprecision)
MTX + etanercept	–0.49 (–12.09 to 11.06)	–0.60 (–2.41 to 1.21)	87	0	Moderate (imprecision)
MTX + golimumab (SC)	2.44 (–2.77 to 7.66)	–0.14 (–0.96 to 0.67)	76	2	Low (study limitations, inconsistency, indirectness, imprecision)
MTX + golimumab (IV)	0.52 (–6.56 to 7.98)	–0.44 (–1.55 to 0.73)	89	1	Low (study limitations, imprecision)
MTX + infliximab	–1.08 (–8.34 to 6.35)	–0.69 (–1.83 to 0.47)	94	1	Low (study limitations, imprecision)
MTX + sulfasalazine + hydroxychloroquine	0.70 (–9.58 to 11.05)	–0.41 (–2.02 to 1.20)	82	0	Low (indirectness, imprecision)
<b>Withdrawals due to adverse events (53 studies; 9950 patient years)</b>					
	No of events/1000 patients in 1 year	Rate ratio	%		
MTX	73	Reference	–	–	
MTX + abatacept (IV)	54 (31 to 90)	0.76 (0.44 to 1.30)	85	6	High
MTX + abatacept (SC)	39 (21 to 72)	0.55 (0.28 to 1.03)	97	0	Moderate (indirectness)
MTX + adalimumab	100 (67 to 155)	1.44 (0.95 to 2.30)	4	8	High
MTX + certolizumab	99 (56 to 196)	1.42 (0.79 to 2.99)	13	4	Low (study limitations, indirectness)
MTX + etanercept	89 (40 to 195)	1.28 (0.56 to 2.92)	29	3	Moderate (study limitations)
MTX + golimumab (SC)	72 (28 to 184)	1.02 (0.39 to 2.78)	48	3	Low (study limitations, indirectness)
MTX + golimumab (IV)	92 (26 to 370)	1.32 (0.36 to 6.31)	34	1	Low (study limitations, imprecision)
MTX + infliximab	112 (70 to 179)	1.62 (0.99 to 2.70)	3	6	High
MTX + rituximab	141 (53 to 376)	2.07 (0.74 to 6.45)	8	3	Moderate (imprecision)
MTX + tocilizumab (4 mg/kg)	112 (67 to 191)	1.63 (0.95 to 2.90)	4	3	High
MTX + tocilizumab (8 mg/kg)	118 (74 to 188)	1.71 (1.01 to 2.84)	2	5	High
MTX + tofacitinib	87 (52 to 152)	1.24 (0.74 to 2.26)	21	4	High
MTX + ciclosporin	212 (84 to 503)	3.27 (1.20 to 9.57)	1	2	Low (indirectness, imprecision)
MTX + IM gold	260 (35 to 999)	4.12 (0.49 to 102.75)	10	1	Very low (extreme imprecision)
MTX + leflunomide	127 (53 to 290)	1.86 (0.74 to 4.68)	8	1	Moderate (imprecision)
MTX + sulfasalazine + hydroxychloroquine	125 (62 to 249)	1.82 (0.87 to 3.92)	5	0	Moderate (imprecision)

CrI=credible interval; IM=intramuscular; IV=intravenous; MTX=methotrexate; SC=subcutaneous; VdH=van der Heijde.

### Conclusiones de los autores:

Sobre la base de toda la evidencia directa e indirecta disponible, los resultados sugieren que la **“terapia triple” (metotrexato + sulfasalazina + hidroxycloquina) fue superior al metotrexato solo y no fue estadísticamente diferente del metotrexato + cualquier FARME biológico o tofacitinib para controlar la actividad de la enfermedad**, ya sea como terapia inicial o después de una respuesta inadecuada al metotrexato. Otras combinaciones de FARME sintéticas convencionales, incluyendo metotrexato + hidroxycloquina, metotrexato + leflunomida y el menos utilizado metotrexato + oro intramuscular fueron superiores al metotrexato oral después de una respuesta inadecuada al metotrexato, aunque la calidad de la evidencia o la magnitud del efecto fue menor que metotrexato + sulfasalazina + hidroxycloquina. Algunos productos biológicos en combinación con metotrexato fueron superiores estadísticamente significativo al metotrexato para prevenir el daño articular en pacientes naive a metotrexato, pero la magnitud del efecto fue de significancia clínica cuestionable. Para la mayoría de los tratamientos, los retiros debidos a eventos adversos fueron similares y no estadísticamente diferentes del metotrexato oral. Dados estos resultados y consideraciones de costo, sería difícil justificar el uso de metotrexato + FARME biológico antes de un ensayo adecuado de terapia de combinación con metotrexato + FARME sintéticos convencionales (preferiblemente metotrexato + sulfasalazina + hidroxycloquina).

## **Terapia triple (Metotrexato + sulfasalazina + hidroxicloroquina) versus inhibidores del Factor de necrosis tumoral + MTX en pacientes con AR e inadecuada respuesta a MTX.**

**Mary et al (2017)<sup>34</sup>.** Una revisión sistemática cuyo objetivo fue comparar la eficacia y tolerancia de la terapia FARME triple oral versus agentes anti-TNF asociados con MTX en pacientes con artritis reumatoidea e inadecuada respuesta a MTX.

De 263 artículos identificados se seleccionaron 05 artículos (4 estudios) que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales tres (RACAT, 2013; TEAR 2012 y SWEFOT) fueron considerados en la revisión Cochrane de Hazlewood 2016.

Table 1. Characteristics of included randomized controlled trials.

Study	Anti-TNF Agent + MTX	Design	Status MTX	Double-blind	ITT Analyses	Cases	Jadad Score	Followup, Weeks	Primary Outcome
O'Dell, <i>et al</i> <sup>16</sup> (RACAT)	ETN	Parallel	IR	Yes	Yes <sup>†</sup>	353	4	48	DAS28
Moreland, <i>et al</i> <sup>6</sup> (TEAR)	ETN	Step-up	IR <sup>‡</sup>	Yes	Yes	755	5	102*	DAS28
van Vollenhoven, <i>et al</i> <sup>8,18</sup> (SWEFOT)	IFX	Step-up	IR	No	Yes	258	3	104	EULAR response
Heimans, <i>et al</i> <sup>17</sup> (IMPROVED)	ADA	Step-up	IR	No	Yes	598	3	48	DAS < 1.6

The Jadad score is a scale for assessing trial reporting quality and is used to distinguish low-quality from high-quality studies based on their randomization, blinding, and monitoring of patient withdrawals and dropouts. \* From weeks 48 to 102. <sup>†</sup> Per-protocol analyses (restricted to the subgroup of participants who adhered to the study treatment) performed for the primary outcome. <sup>‡</sup> In the study by Moreland, *et al*, strategy detailed after an inadequate response to MTX at 24 weeks. Anti-TNF: antitumor necrosis factor; MTX: methotrexate; ITT: intent-to-treat; RACAT: Comparative Active Therapies; TEAR: Treatment of Early Rheumatoid Arthritis; SWEFOT: Swedish Pharmacotherapy; IMPROVED: Induction therapy with MTX and Prednisone in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease; ETN: etanercept; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; IR: inadequate response; DAS28: Disease Activity Score in 28 joints; EULAR: European League Against Rheumatism.

Los efectos del tratamiento se examinaron por actividad de la enfermedad [Puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS28)], criterios de respuesta ACR y EULAR, daño estructural por la puntuación total de Sharp modificada y discapacidad funcional mediante el cuestionario de evaluación de salud (HAQ).

### **Resultados**

#### **ACR 20, 50 y 70 respuestas (ver tabla).**

En la semana 24, *O'Dell, et al* encontraron que no hubo diferencia en la respuesta ACR 20 y ACR50 entre ETN-MTX y la Terapia Triple (TT), pero la respuesta de ACR70 fue más frecuente con ETN-MTX que con la TT (16% vs 5%,  $p = 0.001$ ).

En la semana 48, en el estudio de *van Vollenhoven, et al*, la respuesta ACR20 fue más frecuente en el infliximab (IFX) –MTX que en el brazo TT (42% vs 28%,  $p = 0.03$ ), al igual que ACR50 (25% vs 15%),  $p = 0,04$ ). A los 2 años, *van Vollenhoven, et al* no encontraron una ventaja significativa en las respuestas ACR20, 50 o 70 a favor de IFX-MTX, pero fue un punto final secundario y es posible que el ensayo no haya tenido suficiente potencia.

*Moreland, et al* no mostraron una diferencia significativa a favor del anti-TNF que el grupo TT para la respuesta ACR70 ( $p = 0.01$ ). Sin embargo no hubo diferencia en la respuesta ACR20 y ACR50

<sup>34</sup> Mary J. et al. Triple oral Therapy versus antitumor necrosis factor plus methotrexate (MTX) in patients with Rheumatoid Arthritis and inadequate Response to MTX. A Systematic Literature Review. The Journal of Rheumatology April 2017. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160643>

Table 3. ACR response criteria.

Study	Followup, Weeks	TT			ACR20			p	TT			ACR50			p	TT			ACR70			p
		n	N	%	n	N	%		n	N	%	n	N	%		n	N	%	n	N	%	
O'Dell, <i>et al</i> <sup>16</sup> (RACAT)	24	89	159	56	90	163	55	0.89	41	159	25.8	58	163	35.6	0.06	8	159	5	26	163	16	<b>0.001</b>
van Vollenhoven, <i>et al</i> <sup>8</sup> (SWEFOT)	48	37	130	28	54	128	42	<b>0.03</b>	19	130	15	32	128	25	<b>0.04</b>	9	130	7	15	128	12	0.20
Moreland, <i>et al</i> <sup>6</sup> (TEAR) S	48–102	58	124	47	122	255	48	NS	46	124	37	82	255	32	NS	15	124	12	41	255	16	<b>0.01</b>
van Vollenhoven, <i>et al</i> <sup>18</sup> (SWEFOT)	104	43	130	33	51	128	40	0.259	28	130	22	38	128	30	0.134	18	130	14	21	128	16	0.566

Significant data are in bold face. ACR20, 50, and 70: American College of Rheumatology 20%, 50%, 70% improvement, respectively; TT: triple oral combination therapy; anti-TNF- $\alpha$ : antitumor necrosis factor- $\alpha$ ; MTX: methotrexate; n: no. participants with ACR20, 50, and 70 response; N: no. participants assessed; S: step-up treatment group; NS: not significant.

### Daño estructural.

En el estudio RACAT, los grupos de tratamiento no difirieron en el daño estructural en la semana 24. El aumento en la media de la puntuación de *Sharp modificada* fue de 0,42 para el brazo TT y 0,003 unidades para el brazo ETN-MTX ( $p = 0,2$ ; Ver siguiente tabla). En el estudio de Moreland, et al, la puntuación Sharp modificada difería entre los grupos ETN-MTX y TT. En el estudio SWEFOT, ambos grupos mostraron una progresión radiográfica a los 12 y 24 meses en comparación con el basal. El aumento en la puntuación de Sharp modificada fue mayor para el grupo TT que para el grupo IFX-MTX (diferencia 3.23 puntos, IC 95% 0.14–6.32,  $p = 0.009$ ) a los 2 años. En el estudio de Heimans, et al, la progresión en la media de la puntuación Sharp fue de 0 en ambos grupos

Table 4. Radiographic progression in 4 trials.

Study	Time Evaluated, Weeks	TT	Anti-TNF + MTX	p
			SHS, mean progression in Sharp score units	
O'Dell, <i>et al</i> <sup>16</sup> (RACAT)	24	0.42	0.003	0.2
Moreland, <i>et al</i> <sup>6</sup> (TEAR) S	Baseline	4.8	4.1	<b>0.047*</b>
	102	6.2	4.8	
			SHS (mean)	
van Vollenhoven, <i>et al</i> <sup>18</sup> (SWEFOT)	Baseline	5.48	4.57	0.118
	48	10.23	8.08	
	96	12.15	9.14	
		Increase from baseline to 24 mos, mean		<b>0.009</b>
		7.23	4	
		SHS progression, median		
Heimans, <i>et al</i> <sup>17</sup> (IMPROVED)	32	0	0	—

\* Combination in 2 groups of initial treatment arm and step-up (S): the etanercept-MTX group had less radiographic progression than the TT group. Conventional: 0.64 vs 1.69,  $p = 0.047$ . Significant data are in bold face. TT: triple oral combination therapy; anti-TNF: antitumor necrosis factor; MTX: methotrexate; SHS: van der Heijde-modified Sharp score.

Los autores concluyeron que los resultados de esta revisión sistemática respaldan las recomendaciones EULAR de 2013 para artritis reumatoidea, que consideraron que el FARME biológico es el tratamiento de elección en casos de respuesta inadecuada a MTX y en presencia de factores de mal pronóstico. En ausencia de factores de mal pronóstico y / o con contraindicaciones para los agentes biológicos, la terapia triple conserva su lugar en la estrategia terapéutica para la artritis reumatoidea en un contexto económico actualmente restringido.

## **Monoterapia biológica en pacientes con AR refractarios a MTX / otro FARME**

**Singh et al. (2016)**<sup>35</sup> Revisión sistemática de Cochrane y metaanálisis en red cuyo objetivo fue evaluar los beneficios y los daños de la monoterapia biológica (incluye factor de necrosis antitumoral (TNF) (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab) o no-TNF (abatacept, anakinra, rituximab, tocilizumab) o monoterapia con tofacitinib (molécula pequeña oral) versus el comparador (placebo o MTX / otros FARME) en adultos con AR que presentan falla a MTX / otro FARME.

Esta actualización incluye 40 nuevos ECA para un total de 46 ECA, de los cuales 41 estudios con 14.049 participantes proporcionaron datos. El comparador fue placebo en 16 ECA (4,532 pacientes), MTX u otro FARME en 13 ECA (5,602 pacientes) y otros biológicos en 12 ECA (3,915 pacientes).

En la determinación de eficacia y seguridad, se utilizaron los siguientes criterios de respuesta:

1. El puntaje del Colegio Americano de Reumatología (ACR50) que se define como un 50% de mejoría en el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas y una mejora del 50% en al menos tres de las siguientes cinco variables: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, puntuación del dolor, discapacidad medida por la medida validada tales como la puntuación del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ) y el reactante de fase aguda (tasa de sedimentación eritrocitaria (ESR) o proteína C-reactiva (CRP) Se eligió ACR50, ya que la evidencia clínica y estadística apoya esto como uno de los puntos finales preferidos para los ensayos clínicos de AR contemporáneos.
2. Remisión de la AR definida como DAS < 1.6 o DAS28 < 2.6
3. Función medida por el puntaje de HAQ o HAQ modificado calculado como cambios de puntaje y la proporción que alcanza una diferencia clínicamente importante mínima en HAQ < 0.22
4. Progresión radiográfica, medida por puntajes de Larsen / Sharp / Sharp modificado
5. Retiros debido a eventos adversos
6. Eventos adversos graves
7. Cáncer

### **Resultados**

#### **Monoterapia biológica frente a comparador activo (MTX/u otro FARME)**

##### **ACR 50**

La monoterapia biológica se asoció con una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en ACR50 en comparación con el comparador activo (MTX / otros FARME), RR 1.54 (IC del 95%, 1.14 a 2.08); beneficio absoluto 13% (IC 95%, 2% a 23%), NNTB = 7 (IC 95%, 4 a 26).

En comparaciones directas, la monoterapia biológica con TNF mostró una mejoría estadísticamente significativa con un RR de 1.43 (IC95%, 1.06 a 1.93) frente a MTX / otros FARME; pero la monoterapia sin TNF no fue significativa (RR: 1,57 (IC 95%, 0,67 a 3,68)). Los dos RR respectivos del metaanálisis en red (sus siglas en inglés NMA) mostraron un resultado clínicamente significativo y estadísticamente significativo; 1.75 (CrI 95%, 1.30 a

<sup>35</sup> Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD012437. DOI: 10.1002/14651858.CD012437.

2.31) para monoterapia biológica con TNF y 2.24 (CrI 95% 1.55 a 3.10) para monoterapia biológica sin TNF, todo basado en evidencia de calidad moderada.

Comparison		Direct evidence		Network meta-analysis		Quality of evidence	
		RR (95% CI)	Absolute risk difference, NNTB	Quality of evidence			Absolute risk difference, NNTB
Outcome: ACR50		RR (95% CI)			RR (95% CrI)		
All biologics	vs comparator	1.54 (1.14 to 2.08)	13% (2% to 23%), NNTB = 7 (4 to 26)	⊕⊕⊕⊖ moderate (downgraded for inconsistency) <sup>1</sup>	n/a		
TNF biologic	vs comparator	1.43 (1.06 to 1.93)	12% (2% to 22%), NNTB = 8 (4 to 44)	⊕⊕⊕⊖ moderate (downgraded for inconsistency) <sup>2</sup>	1.75 (1.30 to 2.31)	9% (4% to 16%), NNTB = 7 (5 to 15)	⊕⊕⊕⊖ moderate (downgraded for indirectness) <sup>5</sup>
Non-TNF biologic	vs comparator	1.57 (0.67 to 3.68)	14% (-11% to 39%), NNTB = n/a	⊕⊕ low (downgraded for inconsistency and imprecision) <sup>3,4</sup>	2.24 (1.55 to 3.10)	15% (7% to 25%), NNTB = 5 (3 to 10)	⊕⊕⊕⊖ moderate (downgraded for indirectness) <sup>5</sup>
Anakinra	vs comparator	no data					
Tofacitinib	vs comparator	no data					

### Evaluación de la función por HAQ

La monoterapia biológica se asoció con una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la función medida por la mejora de la puntuación HAQ (escala de 0 a 3, mayor = peor función) versus comparador activo (MTX / otros FARME) con un diferencia de medias (DM) de -0.27 (IC 95%, - 0,40 a -0,14); beneficio absoluto de -9% (IC95%, -13.3% a -4.7%), NNTB = 2 (IC95%, 2 a 4), basado en evidencia de calidad moderada.

La monoterapia biológica sin TNF mostró un DM clínicamente significativa y estadísticamente significativa para las estimaciones directas y del NMA versus el grupo comparador activo (MTX / otros DMARD), donde la monoterapia biológica con TNF no mostró un DM clínicamente significativa ni estadísticamente significativa para las estimaciones directas y del NMA versus comparador activo. Todos los análisis de grupo se redujeron a evidencia de calidad moderada o baja. No se observó diferencias en las puntuaciones de HAQ por el tipo de biológico (TNF versus biológicos no TNF) o receptor versus anticuerpo TNF-biológico.

All biologics	vs comparator	-0.27 (-0.40 to -0.14)	-9% (-13.3% to -4.7%), NNTB = 2 (2 to 4)	⊕⊕⊕⊖ moderate (downgraded for inconsistency) <sup>6</sup>	n/a		
TNF biologic	vs comparator	-0.21 (-0.44 to 0.02)	-7% (-14.7% to 0.7%), NNTB = n/a	⊕⊕⊕⊖ moderate (downgraded for inconsistency) <sup>7</sup>	-0.18(-0.41 to 0.06)	-3% (-13.7 to 2%), NNTB = n/a	⊕⊕⊖ low (downgraded for indirectness and imprecision) <sup>4,5</sup>
Non-TNF biologic	vs comparator	-0.33 (-0.51 to -0.16)	-11% (-17% to -5.3%), NNTB = 4 (3 to 10)	⊕⊕⊕⊖ moderate (downgraded for inconsistency) <sup>8</sup>	-0.32(-0.61 to -0.03)	-10.7% (-20.3 to -1%), NNTB = 7 (4 to 73)	⊕⊕⊕⊖ moderate (downgraded for indirectness) <sup>5</sup>
Anakinra	vs comparator	no data					
Tofacitinib	vs comparator	no data					

## Remisión

No hubo estimaciones directas clínicamente significativas y estadísticamente significativas para la monoterapia biológica versus el grupo comparador activo.

Las estimaciones del NMA mostraron una diferencia significativa en comparación con el comparador activo para monoterapia biológica con TNF, mejoría absoluta del 7% (IC 95%, 2% a 14%) y monoterapia biológica sin TNF, mejoría absoluta 19% (CrI del 95%, 7% a 36%). Estos fueron degradados a calidad moderada por preocupaciones sobre la indirectidad.

## Progresión radiográfica

Sobre la base de la evidencia directa de calidad moderada (degradada por inconsistencia) de un solo estudio, la progresión radiográfica (escala 0 a 448) se redujo estadísticamente de manera significativa en aquellos en monoterapia biológica versus comparador activo, DM -4.34 (IC 95%, -7.56 a 1.12), aunque la reducción absoluta fue pequeña, -0,97% (IC del 95%: -1,69% a -0,25%). Los autores no están seguros de la relevancia clínica de esta reducción.

Outcome: radiographic progression on Sharp/Van Der Heijde modification (0-448 points)		RR (95% CI)		RR (95% CrI)			
All biologics	vs comparator	-4.34 (-7.56 to -1.12)	-0.97% (-1.69% to -0.25%), NNTB = 9 (5 to 35)	⊕⊕⊕· moderate <sup>12</sup>	n/a		
TNF biologic	vs comparator	-4.34 (-7.56 to -1.12)	-0.97% (-1.69% to -0.25%), NNTB = 9 (5 to 35)	⊕⊕⊕· moderate <sup>12</sup>	-2.35 (-9.12 to 3.49)	-0.52% (-2.04% to 0.78%), NNTB = n/a	⊕⊕· low (downgraded for indirectness and imprecision) <sup>4,5</sup>

Los autores concluyeron que La monoterapia biológica mejoró los signos y síntomas de la AR (ACR50), la función física y la progresión radiográfica en comparación con el comparador activo (MTX / otros FARME). No hubo diferencias significativas en la remisión de la AR. Observaron que los resultados para los retiros debidos a eventos adversos, eventos adversos graves y cáncer con monoterapia biológica versus comparador activo no fueron concluyentes, con amplios intervalos de confianza.

Refieren que se necesitan más ECA de comparaciones directas *head to head* entre biológicos y comparaciones *head to head* de biológicos y tofacitinib en personas con AR, lo que puede agregar nuevos conocimientos con respecto a sus beneficios y daños comparativos. Existen varias situaciones clínicas en las que necesitan estos datos, que incluyen varias etapas de la enfermedad (AR temprana, establecida y tardía), niveles de limitación funcional (limitación leve, moderada y grave) y tratamientos anteriores (falla de FARME tradicional versus falla a MTX versus ambas). Los estudios observacionales y los datos de registro pueden proporcionar información adicional invaluable sobre los daños / efectos secundarios de los productos biológicos que son raros o no comunes y que generalmente requieren muestras de gran tamaño y un seguimiento más prolongado, como cáncer, eventos adversos neurológicos y otros. Aunque tales estudios proporcionan datos del mundo real, uno considera cuidadosamente el sesgo de canalización, el sesgo de confusión y otras limitaciones de diseño de estudios en la interpretación de datos de estudios observacionales.

## **Biológicos + MTX/otro FARME en pacientes con AR refractarios a MTX / otro FARME**

**Singh et al. (2016)**<sup>36</sup> Se trata de una revisión sistemática de Cochrane (actualización de una RS del 2009) cuyo objetivo fue evaluar los beneficios y los daños de nueve productos biológicos (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) y tofacitinib de molécula pequeña, en comparación con MTX, FARME, placebo (PL) o una combinación en adultos con artritis reumatoide que no han respondido al metotrexate (MTX) u otras drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (FARME).

Esta actualización incluyó 73 nuevos ECA para un total de 90 ECA; 79 ECA con 32.874 participantes proporcionaron datos utilizables. Pocos ensayos tenían un alto riesgo de sesgo por cegamiento de los evaluadores / participantes (13% a 21%), notificación selectiva (4%) o desequilibrio inicial importante (8%); un gran número tenía un riesgo poco claro de sesgo para la generación de secuencia aleatoria (68%) o la ocultación de la asignación (74%).

Medidas de resultados:

1. El puntaje del Colegio Americano de Reumatología (ACR50) se define como un 50% de mejoría en el recuento de articulaciones doloridas e hinchadas y una mejora del 50% en al menos tres de las siguientes cinco variables: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, puntuación del dolor, discapacidad medida por la medida validada tales como la puntuación del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ) y el reactante de fase aguda (tasa de sedimentación eritrocitaria (ESR) o proteína C-reactiva (CRP).
2. Remisión de la enfermedad de la AR definida como Puntaje de actividad de enfermedad (DAS) menor que 1.6 o DAS28 menor que 2.6
3. Función medida por el puntaje de HAQ o HAQ modificado calculado como cambios de puntaje y la proporción que alcanza una diferencia clínicamente importante mínima en HAQ < 0.22
4. Progresión radiográfica, medida por puntajes de Larsen / Sharp / Sharp modificado
5. Retiros debido a eventos adversos
6. Eventos adversos graves
7. Cáncer

Resultados:

### **ACR50**

El uso de un biológico + MTX/FARME se asoció con un mayor RR de ACR50 en comparación con el comparador (generalmente MTX + Placebo) con un RR 2.71 (IC95%, 2.36 a 3.10; calidad de la evidencia, moderada), una mejora clínicamente importante y estadísticamente significativa. Específicamente, TNF, no TNF y anakinra en combinación con MTX / FARME se asociaron con un RR de 2,83 (IC95%, 2,38 a 3,37; calidad de la evidencia, moderada), RR 2,49 (IC95%, 1,88 a 3,30; calidad de evidencia, moderada) y RR 2,26 (IC95%, 1,41 a 3,63; calidad de la evidencia, moderada) de ACR50 versus comparador en comparaciones directas; los respectivos RR del NMA fueron RR 3.23 (CrI95%, 2.75 a 3.79; calidad de la evidencia, moderada), RR 2.99 (CrI95%, 2.36 a 3.74;

<sup>36</sup> Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, Maxwell LJ, Shah NP, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and networkmeta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No.: CD012183. DOI: 10.1002/14651858.CD012183

calidad de la evidencia, moderada) y RR 2.37 (CrI95%, 1.00 a 4.70; calidad de la evidencia, moderada).

Con respecto al tipo de biológico, los biológicos de TNF no difirieron de los biológicos que no son TNF en las tasas de ACR50.

En las comparaciones individuales, varios productos biológicos difieren entre sí ligeramente en las tasas de ACR50. El biológico + MTX fue más efectivo en lograr un ACR50 que el biológico + FARME. La dosis alta de un biológico + MTX fue más efectiva para lograr el ACR50 comparado con las dosis estándar del biológico + MTX en la mayoría de biológicos.

### **La función evaluada por el uso de HAQ**

Biologico + MTX/FARME se asoció con una mejoría de la función clínicamente importante y estadísticamente significativa, como lo indican las puntuaciones de HAQ más bajas (o una mayor disminución en las puntuaciones de HAQ) con una diferencia de -0,25 (IC 95%, -0,28 a -0,22; calidad de la evidencia, moderada). Específicamente, el TNF, el no TNF en combinación con MTX/FARME fueron asociados con una diferencia de media -0,23 (IC 95%, -0,26 a -0,20; calidad de la evidencia, moderada) y -0,21 (IC 95%, -0,30 a - 0,12; calidad de la evidencia, moderada) para las puntuaciones de HAQ versus comparador en comparaciones directas; las respectivas diferencias de medias del NMA fueron -0,31 (CrI 95%, -0,42 a -0,20; calidad de evidencia, moderada) y -0,22 (CrI 95%, -0,41 a - 0,02; calidad de evidencia, moderada).

No hubo diferencias en las puntuaciones de HAQ según el tipo de biológico (TNF frente a productos biológicos no TNF). En comparación con el anticuerpo monoclonal TNF biológico + MTX / FARME, el uso de TNF-receptor biológico + MTX / FARME se asoció con una mejora significativamente mayor de HAQ, DM -0.25 (95% CrI, -0.48 a -0.03).

En comparaciones individuales, comparado con MTX/FARME, el biológico + MTX/FARME se asociaron con mejores puntuaciones de HAQ. Se observaron varias diferencias interbiológicas.

### **Remisión**

Biologic + MTX / FARME se asoció con una mayor tasa de remisión frente al comparador, con un RR de 2,81 (IC 95%, 2,23 a 3,53; calidad de la evidencia, moderada), con una mejora clínicamente importante y estadísticamente significativa. Tanto TNF + MTX/FARME como no TNF + MTX / FARME se asociaron con una mayor tasa de remisión frente al comparador.

El TNF biológico no difirió del no biológico del TNF en cuanto a las tasas de remisión. De manera similar, el anticuerpo monoclonal TNF biológico no difirió del receptor de TNF biológico con respecto a las tasas de remisión. Las dosis altas del Biológico + MTX / FARME fueron más efectivas para lograr la remisión en comparación con las dosis bajas del Biológico + MTX / FARME, pero no se observaron diferencias entre las dosis estándar de Biológicos + MTX / FARME frente a las dosis bajas o altas de Biológicos + MTX / FARME.

### **Progresión radiográfica**

Biologic + MTX / FARME se asoció con una progresión radiográfica significativamente menor en comparación con el comparador, con una DM de -2.61 (IC 95% -4.08 a -1.14)

unidades de puntuación aguda. Dado que la reducción absoluta fue pequeña, -0.58% (IC 95%: 0.91% a - 0.25%), no estamos seguros de la relevancia clínica de esta reducción.

La mayoría de los ensayos proporcionaron datos para biológicos TNF + MTX / FARME (reducción absoluta -0,67% (CrI 95% -1,4% a -0,12%), que fue estadísticamente significativa; comparación de no TNF + MTX / FARME (reducción absoluta, - 0.68% (95% CrI -2.36% a 0.92%) no fue estadísticamente significativo.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas por el tipo de biológico (TNF versus no-TNF), la dosis biológica (dosis estándar frente a la dosis alta frente a la dosis baja) o por el receptor versus anticuerpo TNF-biológico.

En comparación con MTX, etanercept + MTX de dosis estándar e infliximab + MTX de dosis alta o infliximab + MTX de dosis estándar se asociaron con tasas más lentas de progresión radiográfica con diferencias que van desde -4.05 a -6.12 unidades de puntaje de Sharp

Conclusión de los autores: Basado principalmente en ECA de 6 meses a 12 meses de duración, existe evidencia de calidad moderada de que el uso de un biológico + MTX / FARME en personas con artritis reumatoide que no han respondido al MTX u otros FARME da como resultado una mejora clínicamente importante de la función y mayores ACR50 y tasas de remisión, y mayor riesgo de eventos adversos graves que el comparador (MTX / FARME / placebo; evidencia de alta calidad). La progresión radiográfica se ralentiza pero su relevancia clínica es incierta. Los resultados no fueron concluyentes sobre si los productos biológicos + MTX / FARME se asocian con un mayor riesgo de cáncer o retiros debido a eventos adversos

En presencia de muy pocos ensayos comparativos *head to head* de productos biológicos en personas con AR, los profesionales se enfrentan a un dilema al elegir productos biológicos o tofacitinib, para las personas que han tenido un tratamiento no exitoso con el MTX tradicional u otros FARME.

Esta revisión proporciona un resumen de las comparaciones directas y del metaanálisis en red (incluye datos de comparación directa e indirecta) de los datos sobre estos productos biológicos o tofacitinib, en combinación con MTX o FARME. El NMA, se basa mucho en la evidencia indirecta (especialmente para comparaciones biológicas), ya que los ensayos comparativos directos de productos biológicos son pocos. Sin embargo, encontraron una gran concordancia entre la evidencia directa y el NMA que confirma la solidez de este análisis. Sin embargo, se necesitan más datos para agregar claridad a la efectividad comparativa de los productos biológicos + MTX / FARME frente a MTX / FARME con respecto a los daños tales como el cáncer y las infecciones, así como entre categorías de productos biológicos y biológicos individuales, con respecto a los beneficios y daños comparativos.

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

**DynaMed (2017)**<sup>37</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:

- 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).

<sup>37</sup> Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) for rheumatoid arthritis. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

- Pueden producirse reacciones de anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad durante la administración; reacciones frecuentes en el lugar de inyección.
- No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento.
- Se debe evitar la combinación de abatacept o anakinra con inhibidores del TNF.
- Los inhibidores de TNF aumentan el riesgo de malignidad pero el riesgo puede limitarse a las dosis altas.
- 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.

## REVISIONES SISTEMATICAS

**Hazlewood et al (2016)**<sup>38</sup> Revisión sistemática de Cochrane cuyo objetivo fue comparar metotrexato solo y todos las combinaciones de FARME con metotrexato utilizados actualmente para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes naive (sin tratamiento previo) o con una respuesta inadecuada (IR) a metotrexato.

*Retiros debido a eventos adversos.* Se incluyeron en este análisis cincuenta y tres ensayos con un seguimiento total de 9950 pacientes. El metotrexato más ciclosporina y el metotrexato más tocilizumab 8 mg / kg fueron los únicos tratamientos con tasas de retiros estadísticamente significativas más altas debido a eventos adversos relacionados con el metotrexato oral. En comparaciones por pares, metotrexato más abatacept subcutáneo y metotrexato más abatacept intravenoso fueron asociados con una tasa de retiros estadísticamente significativa más baja debido a eventos adversos que varios tratamientos, incluidos metotrexato más FARME biológicos y metotrexato más sulfasalazina más hidroxicloroquina

**Mary J. et al (2017)**<sup>39</sup> En esta revisión sistemática las reacciones adversas se distribuyeron por igual entre los 2 grupos de tratamiento, sin diferencias significativas notables en todos los estudios. Los efectos secundarios observados también fueron consistentes con los efectos secundarios habituales descritos con estos fármacos en ensayos clínicos y uso terapéutico conocido. Sin embargo, las reacciones adversas hematológicas y los efectos secundarios gastrointestinales fueron más frecuentes en los pacientes en el grupo TT, y las infecciones y las reacciones cutáneas / alérgicas prevalecieron en el grupo de agentes biológicos.

**Singh (2016)**<sup>40</sup> En esta revisión sistemática y metaanálisis en red en la que se compara la monoterapia biológica versus el comparador activo (MTX/ otro FARME)

<sup>38</sup> Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD010227. DOI: 10.1002/14651858.CD010227.pub2.

<sup>39</sup> Mary J. et al. Triple oral Therapy versus antitumor necrosis factor plus methotrexate (MTX) in patients with Rheumatoid Arthritis and inadequate Response to MTX. A Systematic Literature Review. *The Journal of Rheumatology* April 2017. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160643>

<sup>40</sup> Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD012437. DOI: 10.1002/14651858.CD012437

*Retiros debido a eventos adversos.* Los resultados de los retiros debido a EA no fueron concluyentes cuando se compararon con el comparador activo, con amplios intervalos de confianza que abarcan el efecto nulo y evidencia de un aumento importante, basado en evidencia directa de baja calidad (reducida a bajo nivel por imprecisión e inconsistencia). Las estimaciones del NMA para la monoterapia biológica con TNF (versus comparador activo) y la monoterapia sin TNF (versus comparador activo) también incluyeron el efecto nulo y la evidencia de un aumento importante, ambos se redujeron a baja calidad por ambas imprecisiones e indirectidad.

*Eventos adversos graves.* Los resultados para los eventos adversos graves no fueron concluyentes, con amplios intervalos de confianza que incluyeron el efecto nulo y la evidencia de un aumento importante en comparación con el comparador activo, basado en la evidencia directa de baja calidad (reducida por una seria imprecisión). Las estimaciones del NMA para la monoterapia biológica con TNF (versus comparador activo) y la monoterapia sin TNF (versus comparador activo) también incluyeron el efecto nulo y la evidencia de un aumento importante, que se redujo a calidad baja y muy baja, respectivamente, por inquietudes sobre la imprecisión e indirectidad.

*Cáncer.* Sobre la base de la evidencia directa de baja calidad (reducida por seria imprecisión), los resultados de todas las comparaciones de cáncer no fueron concluyentes, con amplios intervalos de confianza.

Con respecto al tipo de productos biológicos, los productos biológicos de TNF no difirieron de los productos biológicos sin TNF en el riesgo de cáncer. Además, las probabilidades de cáncer no difirieron entre la dosis estándar, la dosis alta y la monoterapia biológica de dosis baja.

**Singh (2016)<sup>41</sup>** En esta revisión sistemática y metaanálisis en red en la que se compara la terapia biológica + MTX/FARME versus el comparador activo (MTX/ FARME/placebo)

*Retiros por eventos adversos.* Los resultados no fueron concluyentes, con amplios intervalos de confianza que abarcan el efecto nulo y evidencia de un aumento importante en los retiros debido a eventos adversos. Los resultados para biológicos TNF + MTX/FARME (RR 1.24 (CrI 95% 0.99 a 1.57) y biológicos no TNF + MTX / FARME (RR 1.20 (CrI 95% 0.87 a 1.67)) versus comparador igualmente no fueron concluyentes.

No hubo diferencia en este resultado cuando se comparó por el tipo de biológico (TNF versus no-TNF), dosis biológica (dosis estándar frente a dosis alta frente a dosis baja). Comparado con los anticuerpos monoclonales anti TNF + MTX / FARME, etanercept + MTX / FARME se asoció con una menor probabilidad de retiros debido a eventos adversos, pero la terapia no-TNF + MTX / FARME no fue diferente.

En comparación con FARME + MTX, la mayoría de las combinaciones biológicas + MTX (en dosis estándar, dosis bajas o dosis altas) tenían menos probabilidades de estar asociadas con los retiros. Varias diferencias entre biológicas se observaron en la monoterapia y la terapia de combinación, cuando se compararon entre sí, con altas tasas de retiros en general para infliximab y tasas más bajas para etanercept.

---

<sup>41</sup> Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, Maxwell LJ, Shah NP, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and networkmeta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No.: CD012183. DOI: 10.1002/14651858.CD012183

*Eventos adversos (EA) graves.* Las probabilidades de AE graves fueron mayores en los pacientes que compararon la terapia de combinación biológica versus el comparador (MTX / DMARD / PL), Peto OR 1.12 (IC 95%: 0.99 a 1.27), que casi alcanzó significación estadística. *El Peto OR puede interpretarse como un RR debido a la baja tasa de eventos.* La estimación del NMA para los productos biológicos de TNF + MTX / FARME (Peto OR 1.20 (95% CrI 1.01 a 1.43)) mostró evidencia de calidad moderada de un aumento en el riesgo de eventos adversos graves. Las otras dos estimaciones del NMA se redujeron a evidencia de baja calidad debido a inquietudes acerca de la imprecisión y la indirectidad y tuvieron amplios intervalos de confianza que resultaron en incertidumbre en torno a las estimaciones: no- TNF + MTX / DMARD: Peto OR 1.07 (95% CrI 0.89 a 1.29) y anakinra: Peto OR 1,06 (95% CrI 0,65 a 1,75).

Con respecto al tipo de productos biológicos, los biológicos de TNF no difirieron de los biológicos no TNF en las tasas de EA graves (los resultados para estos no fueron concluyentes con amplios intervalos de confianza). Además, las probabilidades de EA graves no fueron diferentes cuando se comparó la dosis biológica estándar con la dosis biológica alta y baja. En comparación con el anticuerpo monoclonal TNF biológico, el receptor de TNF biológico fue asociado con menor OR de EA grave, 0.51 (95% CrI 0.32 a 0.80), pero los biológicos no-TNF o tofacitinib no fueron significativamente diferentes. En comparaciones individuales, comparado con otras combinaciones biológicas + MTX, las combinaciones de golimumab + MTX y certolizumab pegol + MTX se asociaron con mayores probabilidades de AE graves y la combinación de abatacept + MTX se asoció con menor probabilidad de EA grave. Se observaron varias diferencias interbiológicas

*Cáncer.* Las probabilidades de cáncer con Biologic + MTX / DMARD versus comparador (MTX / DMARD / PL) no fueron concluyentes (Peto OR 1,07, IC 95%: 0,68 a 1,68) en las estimaciones directas, ya que el IC 95% incluye tanto un efecto nulo como un importante aumento y disminución de las probabilidades de cáncer. Los resultados tampoco fueron concluyentes para los productos biológicos TNF + MTX / FARME y los productos biológicos no TNF + MTX / FARME. La calidad de la evidencia fue baja debido a una grave imprecisión. *El Peto OR puede interpretarse como un RR debido a la baja tasa de eventos.*

Con respecto al tipo de productos biológicos, los productos biológicos de TNF no difirieron de los productos biológicos no TNF en el riesgo de cáncer. Además, las probabilidades de cáncer no difirieron entre los biológicos de dosis estándar, dosis alta y dosis bajas en participantes con Biológico + MTX / FARME.

Entre los biológicos, rituximab o abatacept en combinación con MTX se asociaron con probabilidades de cáncer más bajas que el etanercept de dosis baja en combinación con MTX (Peto OR de 0.06 a 0.13) y la dosis estándar de abatacept + FARME se asoció con Peto OR de 0.14 para el cáncer en comparación con la dosis estándar de etanercept.

c. **COSTO** : Comparación de costos

Comparación de costos del tratamiento evaluado frente a otras alternativas						
MEDICAMENTO						
	<b>Tocilizumab vial 20mg/ml x 4ml 20mg/ml x 10ml</b>	<b>Infliximab vial 100mg</b>	<b>Adalimumab jeringa precargada 40mg</b>	<b>Etanercept jeringa 25mg Etanercept jeringa 50mg</b>	<b>Rituximab vial 500mg</b>	<b>Metotrexato 50mg inyectable</b>
<b>Costo/Unidad S/.</b>	634.62 <sup>42</sup> 1,586.56 <sup>43</sup>	2,220.68 <sup>44</sup>	2,109.23 <sup>45</sup>	420.42 <sup>46</sup> 782.15 <sup>47</sup>	2594.50 <sup>48</sup>	S/. 14.50 <sup>49</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
	13 semanas/año  Considerando un paciente que pesa 65kg=520mg de TCZ  Se necesita: 3 unid. 20mg/mlx10ml 7 unid.20mg/mlx4ml  Total de unidades/año:  91 unidades de 4ml  39 unidades de 10ml	9 semanas/año  Considerando un paciente que pesa 65kg =195mg de IFX  Se necesita: 2 unidades  Total de unidades/año  18 unidades	26 semanas/año 26 unidades	52 semanas/año 104 unidades de 25mg  52 unidades de 50mg	2 ciclos =8 unidades	52 semanas/año 52 unidades
<b>Costo/ tratamiento/ año  S/.</b>	<b>S/.57,750.42</b>  <b>S/.61,875.84</b>	<b>S/. 39,972.24</b>	<b>S/. 54,839.98</b>	<b>S/. 43,723.68</b>  <b>S/. 40,671.80</b>	<b>S/. 20,756</b>	<b>S/. 754.00</b>

<sup>42</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Hospital Regional Docente de Trujillo. 2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

<sup>43</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Seguro Social. 2017 /Hospital Regional Docente de Trujillo. 2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

<sup>44</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Seguro Social. 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

<sup>45</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Fondo de la Policía Nacional. 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

<sup>46</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Nacional de Salud del Niño. 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

<sup>47</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Seguro Social. 2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

<sup>48</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Seguro Social. 2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

<sup>49</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Seguro Social. 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

**d. CONSUMOS DE LOS FARMACOS ANTIRREUMATICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD - BIOLÓGICOS EN EL MINSA**

MEDICAMENTO	CONSUMOS 2015	CONSUMOS 2016	CONSUMOS OCT_2017
ABATACEPT 250 mg INYECTABLE	24	69	69
ADALIMUMAB 40 mg INYECTABLE 0.8 mL	603	544	262
ETANERCEPT 25 mg INYECTABLE 1 mL	716	384	4
RITUXIMAB 100 mg/10 mL INYECTABLE 10 mL	2808	5242	3020
RITUXIMAB 500 mg/50 mL INYECTABLE 50 mL	2385	1584	1783
TOCILIZUMAB 20 mg/mL INYECTABLE 10 mL	176	140	84
TOCILIZUMAB 20 mg/mL INYECTABLE 4 mL	459	520	246
<b>TOTAL</b>	<b>7171</b>	<b>8483</b>	<b>5468</b>

**e. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO****a. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

**Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos.** En la 20ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos<sup>50</sup> y en la 6ta Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños<sup>51</sup>, no se encuentran incluidos ninguno de los medicamentos solicitados.

**b. PNUME**

**En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)<sup>52</sup>** no se encuentran incluidos ninguno de los medicamentos solicitados.

<sup>50</sup> World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Octubre 2017]; URL disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>51</sup> World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines for Children. 6th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Octubre 2017]; URL disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>52</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Diciembre 2016

**c. AGENCIAS REGULADORAS**

CLASE	MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		DOSIS
		FDA <sup>53, 54, 55, 56.</sup>	EMA <sup>57, 58, 59, 60</sup>	
INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)	ETANERCEPT Inyectable 25mg 50mg	<p><u>Artritis reumatoide</u></p> <p>Está indicado para reducir los signos y síntomas, induciendo una respuesta clínica importante, inhibiendo la progresión del daño estructural y mejorando la función física en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a grave. Puede iniciarse en combinación con metotrexato (MTX) o usarse solo.</p>	<p><u>Artritis reumatoide</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a FARMES, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.</li> <li>▪ Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuo con MTX no sea apropiado.</li> <li>▪ También está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con MTX.</li> <li>▪ Solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física</li> </ul>	<p>FDA</p> <p>50mg una vez a la semana con o sin metotrexato</p> <p>EMA</p> <p>Dosis recomendada: 25mg administrados dos veces por semana</p> <p>Alternativamente una dosis de 50mg una vez a la semana</p>
		Aprobado en 1998	Aprobado 2000	

<sup>53</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). ENBREL® (Etanercept) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>54</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). REMICADE® (Infliximab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>55</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). HUMIRA® (Adalimumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>56</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). ACTEMRA® (Tocilizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>57</sup> European Medicines Agency (EMA). ENBREL® (Etanercept) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

<sup>58</sup> European Medicines Agency (EMA). REMICADE® (Infliximab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

<sup>59</sup> European Medicines Agency (EMA). HUMIRA® (Adalimumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

<sup>60</sup> European Medicines Agency (EMA). ROACTEMRA® (Tocilizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>



	<p>INFLIXIMAB Inyectable 100mg</p>	<p>Artritis reumatoide en combinación con metotrexato: reduce los signos y síntomas, inhibe la progresión del daño estructural y mejora la función física en pacientes con enfermedad activa de moderada a severa.</p>	<p>Artritis reumatoide: En combinación con MTX, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los FARMEs, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.</li> <li>▪ Pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con MTX u otros FARMEs.</li> </ul> <p>En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X</p>	<p>3mg/kg IV dosis inicial a las 0, 2 y 6 semanas y luego una cada 8 semanas</p>
		<p>Aprobado 1998</p>	<p>Aprobado 1999</p>	
	<p>ADALIMUMAB Inyectable 40mg/0.8ml</p>	<p>Artritis reumatoide: Reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con AR de actividad moderada a grave.</p>	<p>Artritis reumatoide: En combinación con metotrexato, esta indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El tratamiento de la AR activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a FARMEs incluyendo MTX haya sido insuficiente.</li> <li>▪ El tratamiento de la AR activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX.</li> </ul> <p>Puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea posible.</p>	<p>40mg cada 2 semanas por vía subcutánea.</p>
		<p>Aprobado en 2002</p>	<p>Aprobado 2003</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪</li> </ul>

INHIBIDOR DE INTERLEUKINA-6	<p>TOCILIZUMAB</p> <p>Injectable</p> <p>200mg/10ml</p> <p>80mg/4ml</p>	<p>Está indicado en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacientes adultos con artritis reumatoide de actividad moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés).</li> </ul>	<p>Está indicado, en combinación con metotrexato (MTX), para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El tratamiento de artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX.</li> <li>▪ El tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más FARMES o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).</li> </ul> <p>En estos pacientes tocilizumab puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.</p>	<p>FDA</p> <p>4mg/kg IV cada 4 semanas; incrementando la dosis hasta 8mg/kg en base a la respuesta clínica.</p> <p>162mg SC cada 2 semanas, incrementando a cada semana en base a la respuesta clínica.</p> <p>EMA</p> <p>8mg/kg una vez cada 4 semanas.</p> <p>Para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg</p>
		Aprobado en 2010	Aprobado 2008	

## **CONCLUSIONES**

En base a la revisión de la información científica disponible (revisiones sistémicas y metaanálisis en red) en la que se compara la terapia triple convencional (Metotrexato + Sulfasalazina + Hidroxicloroquina), en pacientes con artritis reumatoide activa (AR) que son refractarios a la terapia inicial con metotrexato (MTX), ha demostrado una eficacia similar a MTX más un agente biológico incluso en pacientes con altos niveles de actividad de la enfermedad o características pronósticas adversas.

Las guías y sumarios recomiendan como primera estrategia para alcanzar el objetivo del tratamiento, después del fracaso con metotrexato, el uso de FARMES sintéticos convencionales y en ausencia de factores de mal pronóstico de preferencia la terapia triple convencional. Si el objetivo de tratamiento no se alcanza con la primera estrategia de FARMES convencionales, en presencia de factores de mal pronóstico, debe considerarse la adición de un FARME biológico a MTX.

Por lo tanto, el Equipo Técnico acuerda no incluir, adalimumab, infliximab, etanercept, y tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide refractarios al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad convencionales por las siguientes razones:



1. El uso de FARME biológico + Metotrexato correspondería a tercera o cuarta línea de tratamiento después de agotar el tratamiento con los fármacos convencionales que se encuentran en el PNUME.
2. considerando la particularidad de esta condición clínica los casos que se presenten ameritan ser evaluados bajo la normatividad vigente para uso de medicamentos no considerados en el PNUME.
3. Dado el alto costo del tratamiento con FARME biológicos, se sugiere solicitar al Instituto Nacional de Salud una evaluación económica de los biológicos solicitados a fin de determinar cual es el más costo-efectivo.