



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

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

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Leflunomida
Indicación específica:	Artritis reumatoide
Número de casos anuales:	-----

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Leflunomida
Formulación propuesta para inclusión	Leflunomida 20mg y 100mg tableta
Verificación de Registro Sanitario:	Leflunomida 20mg tableta: 8 registros sanitarios Leflunomida 100mg tableta: 4 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME:	Metotrexato 2.5mg tableta Metotrexato 500mg inyectable Metotrexato 50mg inyectable

III. Información de soporte de relevancia para la salud pública

Indicación/Condición Clínica

- Artritis reumatoide

Aproximadamente una de cada seis personas (más del 15%) sufre de uno de aproximadamente de un centenar de variedades de la artritis, y 2.6% de la población sufre de artritis que limita sus actividades. Aunque muchas personas de más 75 años padecen de artritis, la enfermedad también se puede producir en los jóvenes como resultado de infecciones, enfermedades reumáticas o defectos de nacimiento¹.

La artritis es la causa más común de discapacidad entre los adultos en Estados Unidos y particularmente es común entre las personas con múltiples enfermedades crónicas, en el 2003, la artritis en los Estados Unidos dio lugar a un estimado de \$ 128 billones en costos de atención médica. Entre el 2010 y 2012 la CDC de Estados Unidos indica que se estimó que 52.5 millones de adultos \geq 18 años de edad tenían diagnóstico médico de artritis. Entre las personas con enfermedades del corazón, diabetes y obesidad, la prevalencia de artritis diagnosticada por un médico fueron 49.0%, 47.3% y 31.2% respectivamente; la prevalencia de la limitación de la actividad atribuida a la artritis entre las personas con estas condiciones específicas fueron 26.8%, 25.7% y 15.2% respectivamente².

¹ Salem Health. Magill's medical guide. Sixth Edition. [Internet]. [Fecha de consulta: [JULIO 2014]. URL disponible en: <http://health.salempress.com/>

² Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation-United States, 2010-2012. [Internet]. [Fecha de consulta: [JULIO 2014]. URL disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6244a1.htm>



La artritis reumatoide es más frecuente en mujeres y su prevalencia en la población latinoamericana es cercana al 0.5%³.

IV. Tratamiento

Dosificación

Leflunomida en artritis reumatoide y artritis psoriasisica, la dosis de carga es de 100mg por día durante 3 días y la dosis de mantenimiento es de 20mg/día vía oral, se puede reducir la dosis a 10mg al día, si la dosis más alta no es tolerada⁴.

Referencias en Guías Clínicas

- El Colegio Real Australiano de Medicina General, en sus guías de práctica clínica de diagnóstico y manejo temprano de artritis reumatoide, y de diagnóstico y manejo de la artritis idiopática juvenil, indican la utilización de metotrexato como opción de primera línea, en particular en moderado a severo o donde hay un alto riesgo de enfermedad erosiva. Leflunomida o sulfasalazina son usados como alternativas cuando metotrexato está contraindicado^{5,6}.
- En el año 2012 se actualizó las recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología para el uso de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y agentes biológicos en el tratamiento de la artritis reumatoide del 2008. En esta actualización se considera en las intervenciones y prácticas⁷:
 1. Terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (DMARD):
 - Leflunomida o metotrexato
 - Hidrocloroquina o minociclina
 - Sulfasalazina
 - Combinaciones de doble DMARD
 - Combinaciones de triple DMARD
 2. DMARD biológicos:
 - Agentes de factor de necrosis tumoral alfa (TNFa)
 - Agentes no TNFa (abatacept, rituximab, tocilizumab)

En esta guía a través de una nota indica que se considera el uso de combinaciones de terapia biológica pero no lo recomienda.

- SIGN en su Guía de Práctica Clínica sobre diagnóstico y manejo de psoriasis y artritis psoriasisica, indica que los pacientes con psoriasis severa o refractaria debe ser considerado para la terapia sistémica con ciclosporina, metotrexato o acitretina. Además, indica que existen varias revisiones sistemáticas de buena calidad en relación con las terapias modificadoras de la enfermedad en artritis psoriasisica, estas

³ A Delgado-Vega et al. Epidemiología genética de la artritis reumatoide: ¿Qué esperar de América Latina? [Internet]. [Fecha de consulta: [JULIO 2014]. URL disponible en: <http://www.scielo.unal.edu.co/>

⁴ Truven Health Analytics. LEFLUNOMIDE. Micromedex® (version 2.0). [Internet]. [Fecha de consulta: [JULIO 2014]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

⁵ The Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. Australian 2009.

⁶ The Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. Australian 2009.

⁷ Agency for Healthcare Research and Quality. National Guideline Clearinghouse, Guideline Summary NGC-9082. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. 2012.

revisiones cubren en su mayoría los mismos estudios y aunque estas revisiones son de buena calidad, muchos de los estudios incluidos fueron de mala calidad reflejándose en su fuerza de la recomendación⁸.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- Golicki D. et al.⁹ Realizan una revisión sistemática en el que evalúan la eficacia y seguridad de la leflunomida, en comparación con la terapia activa (metotrexato o sulfasalazina) o placebo, para el tratamiento como monofármaco de la artritis reumatoide. Los estudios elegibles eran ensayos controlados aleatorizados la mayoría de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos fueron mujeres (66% a 88%), la edad media de los participantes fue de 50 años, la duración media de la artritis reumatoide fue de 3 a 9 años; y más del 60% de los participantes tenían el factor reumatoide en la sangre. Los ensayos se llevaron a cabo en diversos países. La leflunomida se administró en una dosis de carga de 50mg a 100mg y luego por lo general 20mg por vía oral por día, se comparó con metotrexato (15mg dosis objetivo por semana), sulfasalazina (dosis objetivo 2g diario) o placebo. La calidad de los ensayos se evaluó mediante la escala de JADAD para evaluar la adecuación de la asignación al azar, doble cegamiento, y los retiros o abandonos. Se incluyeron 7 ECAs (2861 participantes). Los resultados de la revisión sistemática indican que no se encontraron diferencias significativas entre leflunomida y metotrexato en la mejoría clínica en la mayoría de los puntos de tiempo.

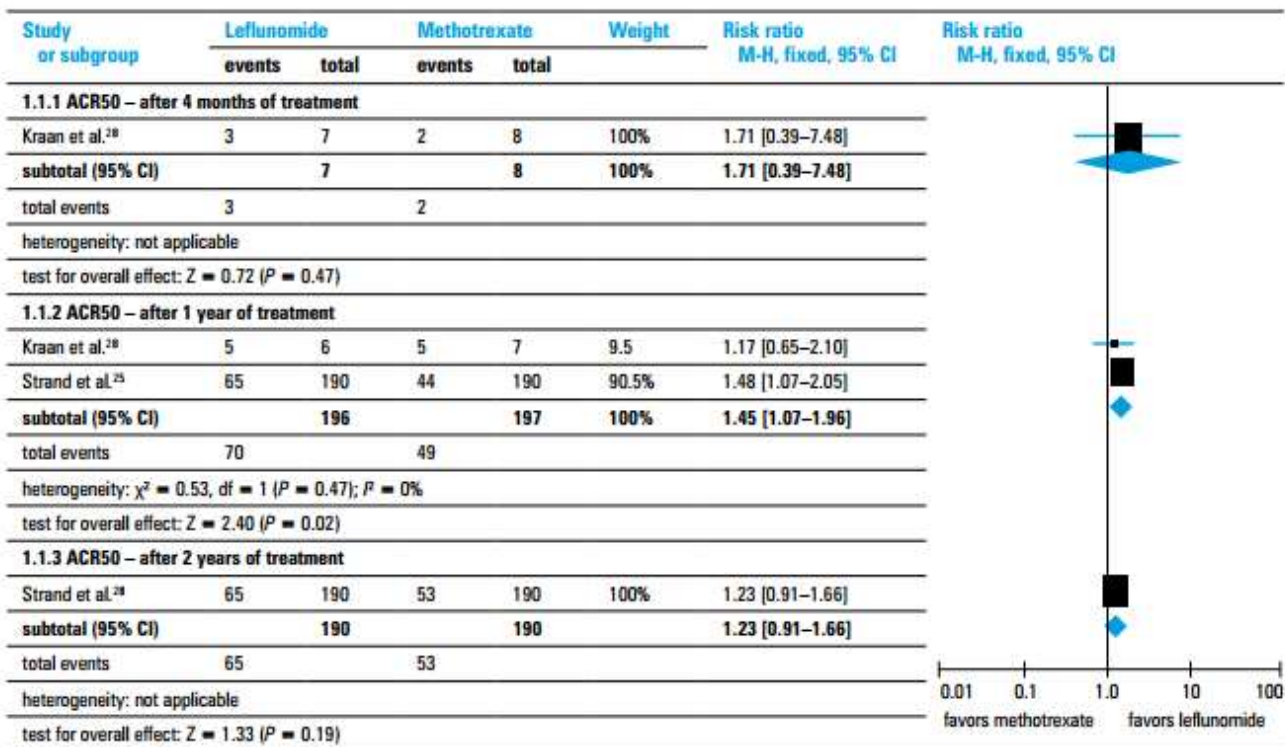


FIGURE 3 Meta-analysis of efficacy of leflunomide vs. methotrexate: ACR50 responders

⁸ Scottis Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. 121. 2010

⁹ D Golicki Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYN WEWNETRZNEJ 2012; 122 (1-2)

- En la Biblioteca Cochrane se encontró que J Jaimes et al.¹⁰ realizaron un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad de leflunomida a dosis semanales de 100mg comparado con una dosis baja fija de metotrexato de 10mg/semana a 52 semanas de seguimiento. El objetivo del estudio fue evaluar la mejoría clínica de la enfermedad según los criterios de mejoría de ACR, con una mejoría del 20% en articulaciones inflamadas y dolorosas.

Se aleatorizaron en total 85 pacientes en 2 grupos, 43 pacientes para leflunomida y 42 pacientes para metotrexato.

El criterio de mejoría ACR fue evaluado en las semanas 8, 24 y 52.

- En los pacientes asignados al grupo de leflunomida, 28 pacientes (80%) alcanzaron la respuesta ACR20 a la semana 24 y en 29 casos (93.5%) a la semana 52.
- En el grupo de metotrexato, 30 pacientes (83%) alcanzaron ACR20 a la semana 24 y otros pacientes (78.1%) a la semana 52.

Comparando ambos grupos no existieron diferencias estadísticamente significativas. Evaluando los resultados al punto final del estudio para ACR50 y ACR70, tampoco se establecieron diferencias significativas al comparar los grupos para este variable.

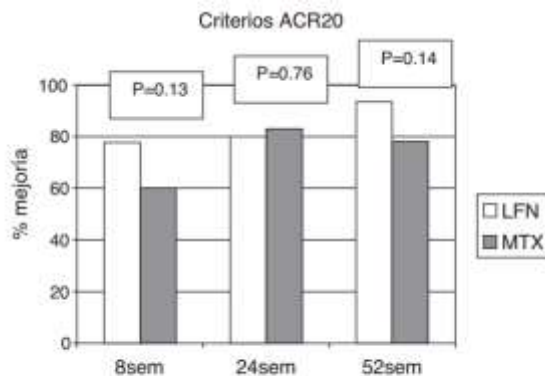


Figura 2. Porcentaje de pacientes respondedores a criterios ACR 20, a las 24 y 52 semanas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

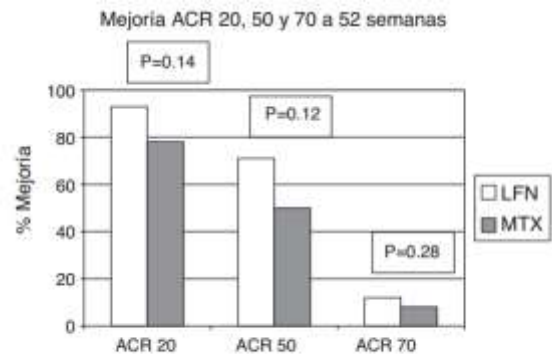


Figura 3. Porcentaje de pacientes quienes alcanzaron mejoría ACR. No existió diferencia estadísticamente significativa al comparar los 2 grupos.

Los autores concluyen indicando que leflunomida usada en dosis semanales de 100mg, ofrece una adecuada y sostenida mejoría de las manifestaciones clínicas de artritis reumatoide al compararlo con una dosis baja de metotrexato, pudiendo ser una opción terapéutica en algunos pacientes como monoterapia o en combinación con otros antirreumáticos.

- P Geborek. et al,¹¹ estudiaron la viabilidad de la vigilancia prospectiva, la eficacia del tratamiento y la tolerabilidad de infliximab, etanercept y leflunomida durante un periodo de dos años en pacientes con artritis reumatoide con el uso de un protocolo estructurado.

Para ser elegibles al tratamiento con infliximab, etanercept o leflunomida, los pacientes tenían que cumplir con un diagnóstico de artritis reumatoide según el juicio clínico del médico tratante. Todos los pacientes incluidos tenían que haber dejado de responder o no tolerar al menos dos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo metotrexato. Los pacientes fueron evaluados utilizando un protocolo estandarizado que incluyen criterios necesarios de la respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR) o criterios de la EULAR.

¹⁰ J Jaimes. Et al. Eficacia de leflunomida 100mg semanales comparado con dosis bajas de methotrexate en pacientes con artritis reumatoide active. Estudio clinico doble ciego aleatorizado. Reumatol Clin. 2012;8(5):243-249

¹¹ Geborek P. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. Ann Rheum Dis. 2002 Sep;61(9):793-8.

Durante el estudio 166 pacientes fueron tratados con etanercept, 135 con infliximab y 103 con leflunomida.

La respuesta al tratamiento como se determina por los criterios de respuesta ACR y EULAR fue similar para el factor de necrosis tumoral (TNF). Los inhibidores del TNF se desempeñaron significativamente mejor que la leflunomida; así el 79% y el 75% continuaron recibiendo etanercept o infliximab en comparación con el 22% de los pacientes que iniciaron tratamiento con leflunomida después de 20 meses.

Los autores concluyen indicando que los datos de eficacia de los inhibidores del TNF cumplen con los resultados en los ensayos clínicos, mientras que la leflunomida parecían peores resultados que en los ensayos clínicos.

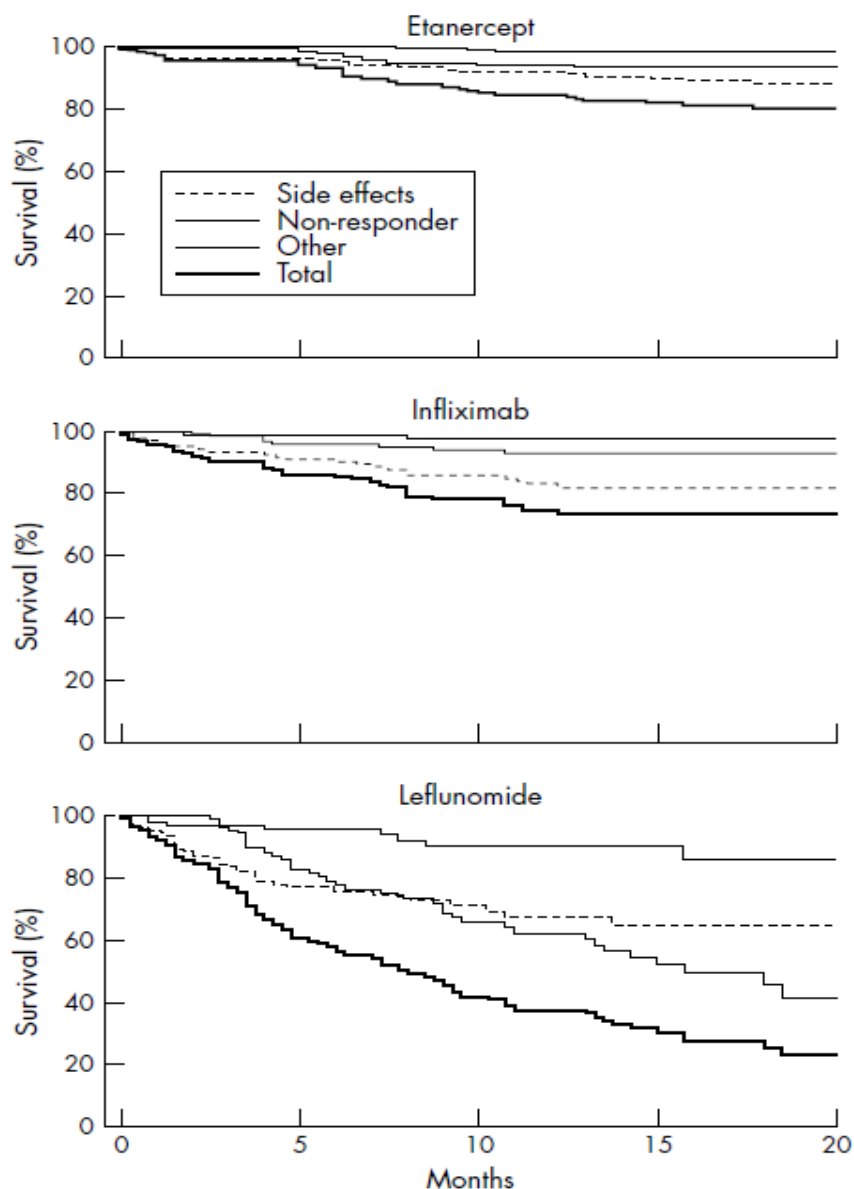


Figure 3 Survival while continuing to receive etanercept, infliximab, or leflunomide. For statistical comparison between the treatment regimens see "Results".



- En el 2011, la Comisión de Regulación en Salud (CRES)¹² de Colombia realiza una evaluación de leflunomida en efectividad, seguridad y eficacia en la indicación de artritis reumatoidea. El objetivo de esta evaluación es realizar un análisis de la evidencia disponible relacionada con la efectividad, seguridad y costo-efectividad de leflunomida comparado con metotrexato, para ser utilizado en segunda línea para el tratamiento de artritis reumatoide activa-severa.

Encontraron un total de 216 artículos relacionados a leflunomida y artritis reumatoide de los cuales eliminaron 213 y solo clasificaron 3 que aportaban evidencia científica.

En la revisión de la literatura los autores encontraron que leflunomida está indicado en el tratamiento como segunda línea de artritis reumatoide activa en el tratamiento a largo plazo, después de haber utilizado los tratamientos de primera línea como AINEs y metotrexato en monoterapia; en pacientes que no tengan compromiso hepático y que estén vigilados estrechamente para hepatotoxicidad, aumento en la incidencia de la infección y en transaminasas elevadas. Los autores indican también que metotrexato es el medicamento más económico y es el de elección especialmente para los sistemas de salud obligatorios.

Leflunomida ofrece una alternativa con eficacia comparable a metotrexato como monoterapia y, como datos preliminares sugieren, en combinación con ciertos agentes biológicos. La adición de leflunomida a metotrexato en pacientes con artritis reumatoide ha fracasado. Los datos de seguridad en leflunomida comparado con metotrexato son menos concluyentes. Todos los pacientes que estén con tratamiento con leflunomida y particularmente los que usan combinados con metotrexato, deben vigilarse para hepatotoxicidad.

- Para la indicación de leflunomida en artritis psoriasisica se realizó una búsqueda en Pubmed con los siguientes términos "leflunomide" [Supplementary Concept] AND "Arthritis, Psoriatic" [Mesh] AND "Methotrexate" [Mesh]. Se encontraron 10 resultados de los cuales un estudio compara ambos medicamentos en artritis psoriásica (solo se encuentra publicado el resumen)¹³. No se encontraron revisiones sistemáticas.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

- La EMA¹⁴ en la ficha de autorización sanitaria de leflunomida indica que el tratamiento reciente o concomitante con FAMEs hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves; por lo tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse en función del balance beneficio/riesgo. Más aún, el sustituir la leflunomida por otro FAME sin realizar el procedimiento de lavado, puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio.
- Strand V. et al.¹⁵ En el ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado a 12 meses encontraron las siguientes reacciones adversas:

¹² Comisión de Regulación en Salud (CRES). Evaluación de leflunomida en efectividad seguridad y eficacia en la indicación de artritis reumatoidea. Colombia 2011.

¹³ Zhang GL, Huang F, Zhang JL, Li XF. A clinical study of leflunomide and methotrexate therapy in psoriatic arthritis. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2009 Jul;48(7):570-4. China

¹⁴ European Medicines Agency (EMA). Leflunomide [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

¹⁵ V Strand. Treatment of Active Rheumatoid Arthritis with leflunomide Compared with Placebo and Metotrexate. Arch intern Med_ 1999;159:2542-2550



Table 8. Summary of Reported Adverse Events

Adverse Event	% of Patients (95% Confidence Interval)		
	Leflunomide (n = 182)	Placebo (n = 118)	Methotrexate (n = 182)
Treatment-related serious adverse events	1.1 (-13 to 16)	1.7 (-16 to 20)	2.7 (-12 to 17)
Withdrawals because of adverse events	22.0 (9 to 35)	8.5 (-9 to 26)	10.4 (-3 to 24)
Total gastrointestinal	60.4 (51 to 70)	41.5 (28 to 55)	51.6 (42 to 62)
Diarrhea	33.5 (22 to 45)	16.9 (1 to 33)	19.8 (7 to 33)
Nausea/vomiting	20.9 (8 to 34)	18.6 (2 to 35)	19.2 (6 to 32)
Abdominal pain	13.7 (0 to 27)	6.8 (-11 to 24)	15.4 (2 to 29)
Dyspepsia	13.7 (0 to 27)	11.9 (-5 to 19)	13.2 (0 to 27)
Gastroenteritis	2.2 (-12 to 16)	1.7 (-16 to 20)	5.5 (-9 to 20)
Oral ulcers	6.0 (-8 to 20)	5.9 (-12 to 23)	9.9 (-4 to 24)
Allergic reactions	24.2 (12 to 37)	14.4 (-2 to 31)	17.0 (4 to 30)
Infections	56.6 (47 to 66)	48.3 (35 to 61)	59.9 (51 to 69)
Hypertension*	11.0 (-3 to 25)	5.1 (-13 to 23)	2.7 (-12 to 17)
New-onset hypertension†	2.1 (-12 to 16)	0	1.6 (-13 to 16)
Alopecia	9.9 (-4 to 24)	0.8 (-17 to 18)	6.0 (-8 to 20)

*Hypertension reported as an adverse event (systolic blood pressure [BP] ≥ 160 mm Hg and/or diastolic BP ≥ 90 mm Hg 2 or more times during the treatment phase).

†Patients without either a diagnosis of hypertension at baseline or systolic BP of 160 mm Hg or greater and/or diastolic BP of 90 mm Hg or greater at screening or baseline, prior to treatment.

Table 9. Summary of Transaminase Elevations*

	% of Patients		
	Leflunomide (n = 182)	Placebo (n = 118)	Methotrexate (n = 182)
Reported as an adverse event	14.8	2.5	11.5
Withdrawals	7.1	1.7	4.4
ALT level			
>2 times ULN and ≤ 3 times ULN	6.6	0	6.6
>3 times ULN	4.4	2.5	2.7
Reversible to ≤ 2 times ULN	11.0	2.5	9.3
AST level			
>2 times ULN and ≤ 3 times ULN	6.0	1.7	6.0
>3 times ULN	2.2	1.7	0.5
Reversible to ≤ 2 times ULN	8.2	3.4	6.5

*ALT indicates alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; and ULN, upper limit of normal.

- Micromedex indica los siguientes reacciones adversas:

Comunes:

- Dermatológicos: alopecia (9% a 17%), sarpullido (10% a 12%)
- Gastrointestinales: diarrea (17% a 27%), úlcera de la boca (3% a 5%)
- Neurológico: mareos (4% a 7%), dolor de cabeza (7% a 13%)
- Respiratoria: infección del tracto respiratorio (15% a 27%)

Graves:

- Dermatológicas: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
- Hematológicas: agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia
- Hepática: necrosis hepática, aumento de las enzimas hepáticas (1,5% a 4,4%), insuficiencia hepática
- Inmunológico: anafilaxia, aspergilosis, una infección oportunistas, la neumonía pneumocystis, sepsis
- Respiratoria: enfermedad pulmonar intersticial, neumonía por pneumocystis

**VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo**

Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas		
	Leflunomida	Metotrexato
Posología	Mantenimiento: 20mg/día (oral)	7.5mg (oral) x semana
Dosis por tableta	20mg	2.5mg
Tabletas necesarias por paciente	Mantenimiento: 1 x día	3 x semana
Precio Unitario	20mg: 2.49 ¹⁶	0.18 ¹⁷
Costo por semana S/.	17.43	0.54

VIII. Resumen del estatus regulatorio**Indicaciones aprobadas**

- Food and Drug Administration (FDA)¹⁸
 - Se encuentra indicado en adultos para el tratamiento de la artritis reumatoide activa, para reducir los signos y síntomas, para inhibir el daño estructural y mejorar la función física.
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹⁹
 - Indicado en artritis reumatoide activa como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME).
 - Artritis psoriásica activa.

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

- No se encuentra en la 18th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Abril 2013)
- No se encuentra en la 4th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS (Abril 2013)

IX. Conclusiones:

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Leflunomida tableta para la artritis reumatoide, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que su perfil de eficacia y seguridad es similar, y su costo de tratamiento es mayor a las alternativas disponibles en el PNUME.

¹⁶ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 23/05/2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹⁷ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 16/10/2012. [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹⁸ Food and Drug Administration (FDA). Leflunomide [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

¹⁹ European Medicines Agency (EMA). Leflunomide [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.