

**Etanercept para el tratamiento de
artritis reumatoide sin respuesta
óptima a fármacos
antirreumáticos modificadores de
la enfermedad (FARMEs)
convencionales**



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMÉs) convencionales

Ciudad de Lima / Perú / Setiembre de 2019

*Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMÉs) convencionales
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2019*

Dr. Hans Demetrio Vásquez Soplopuco
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento de la Gerencia de Riesgos y Evaluación de las Prestaciones del Seguro Integral de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

***Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2019***

Autor

Adolfo Aramburu¹

Colaboradora

Ofelia Villalba¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Setiembre de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 07-2019.

*Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2019*

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	14
III. MÉTODO	14
IV. RESULTADOS.....	16
V. CONCLUSIONES	23
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	24
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	24
VIII. FINANCIAMIENTO	24
IX. REFERENCIAS.....	25
X. ANEXOS	30

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud de la Gerencia de Riesgos y Evaluación de las Prestaciones del Seguro Integral de Salud.
- La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune. A nivel mundial, se estima una prevalencia en adultos del 0,5%. En Perú, se estima una prevalencia entre 0,5% y 1,27%. La AR puede causar daño articular severo y discapacidad, afectando el funcionamiento físico, productividad laboral y calidad de vida.
- Etanercept (ETA) es un medicamento biológico que reduce la respuesta inflamatoria, mediante la inhibición de la función biológica del factor de necrosis tumoral (TNF). Sus eventos adversos por lo general son leves, aunque también se ha observado un incremento del riesgo de infecciones serias, linfoma y reacciones alérgicas graves. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el 1998 y por la *European Medicines Agency* (EMA) en el 2000. En Perú, cuenta con dos registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ETA en el tratamiento de AR sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (FARMEc).
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** pacientes con AR sin respuesta óptima a FARMEc; **I:** ETA en monoterapia o terapia combinada con metotrexato (MTX); **C:** placebo y otros inhibidores de TNF (anti-TNF) con registro sanitario vigente en Perú; **O:** respuesta ACR y/o EULAR; remisión de la enfermedad; calidad de vida y eventos adversos.
- Se identificó cuatro revisiones sistemáticas (RS), siete guías de práctica clínica (GPC) y tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) que respondieron a la pregunta PICO de interés.
- ETA produjo un beneficio clínico superior a la mayoría de anti-TNF evaluados en los parámetros ACR, EULAR y mejora de la función física, sin diferencias significativas sobre la probabilidad de alcanzar la remisión de la enfermedad. La mediana de seguimiento para la mayoría de desenlaces fue de 24 semanas.
- El perfil de seguridad de ETA fue similar a placebo y otros anti-TNF.
- Las GPC recomiendan ETA como alternativa de tratamiento en AR tras la falla a la combinación de dos FARMEc. Una ETS no recomienda dar cobertura de tratamiento con ETA en AR, mientras otras dos ETS la consideran como una opción de tratamiento.
- Una RS fue considerada como nivel de confianza alto y las otras tres como nivel de confianza medio. Todas las GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 70%.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Gerencia de Riesgos y Evaluación de las Prestaciones del Seguro Integral de Salud; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** Pacientes con artritis reumatoide (AR) sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (FARMEc); **I:** etanercept (ETA) en monoterapia o terapia combinada con metotrexato (MTX); **C:** placebo o inhibidores de TNF en monoterapia o terapia combinada con MTX; **O:** respuesta ACR y/o EULAR; remisión de la enfermedad; calidad de vida y eventos adversos.

a. Cuadro clínico

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune que afecta típicamente a las articulaciones del cuerpo revestidas de líquido sinovial, pudiendo causar daño articular severo y discapacidad. A nivel mundial, se estima que afecta a 5 de cada 1000 adultos, siendo la prevalencia en mujeres dos a tres veces superior a la observada en varones. En Perú, se estima una prevalencia entre 0,5% y 1,27%. La AR interfiere con el funcionamiento físico, productividad laboral y calidad de vida. Si se trata de manera insuficiente, el 80% de los pacientes tendrá articulaciones mal alineadas y el 40% no podrá trabajar dentro de los 10 años posteriores al inicio de la enfermedad. Aunque la AR es una enfermedad incurable, la terapia con FARMEs ha permitido cambiar el paradigma de tratamiento, desde el control de síntomas y manejo del dolor, hacia la remisión clínica de la enfermedad o baja actividad en el caso de enfermedad agresiva o de larga evolución.

b. Tecnología sanitaria

Etanercept (ETA) es un medicamento biológico, cuyo mecanismo de acción se basa en la inactivación biológica del TNF, principalmente mediante la inhibición competitiva de la unión a sus receptores en la superficie celular. Se indica como tratamiento de diferentes enfermedades reumatológicas entre ellas, AR. Los eventos adversos más comunes son infecciones y reacciones en el sitio de inyección, aunque también se ha observado casos de linfoma, anafilaxia o reacciones alérgicas graves en pacientes tratados con anti-TNF. ETA cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde 1998 y de la European Medicines Agency (EMA) desde el 2000, bajo la denominación comercial de Enbrel®. En Perú, cuenta con dos registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional.

OBJETIVO

*Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2019*

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ETA para el tratamiento de AR sin respuesta óptima a FARMEc.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

Se identificó cuatro revisiones sistemáticas (RS), siete guías de práctica clínica (GPC) y tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) que respondieron a la pregunta PICO de interés.

- **ACR y EULAR** (considerando ambas escalas como datos categóricos ordenados analizados mediante análisis probit): Dentro de los anti-TNF en terapia combinada con FARMEc, ETA biosimilar (SB4) y ETA obtuvieron la mayor probabilidad de ser el mejor tratamiento para alcanzar, tanto criterios de respuesta ACR, como EULAR, por encima de golimumab (GOL), adalimumab (ADA), infliximab (IFX) y certolizumab (CTZ).
- **ACR20:** En terapia combinada con FARMEc, ETA fue superior a ADA, GOL e IFX, sin diferencias significativas con CTZ.
- **ACR 50:** En terapia combinada con MTX, ETA fue superior a ADA, GOL e IFX en pacientes con inadecuada respuesta a MTX, aunque no se observó diferencias significativas en pacientes con falla al tratamiento con FARMEc.
- **ACR 70:** En terapia combinada con FARMEc, ETA fue superior a ADA e IFX, sin diferencias significativas con CTZ y GOL.
- **Remisión de la enfermedad:** En terapia combinada con MTX, no se observaron diferencias entre ETA, ADA, CTZ, GOL e IFX.
- **Mejoría de la función física:** En terapia combinada con MTX, ETA fue superior a CTZ y GOL, sin diferencias significativas con ADA.

- **Eventos adversos:** No se observaron diferencias significativas entre ETA y placebo, MTX u otros anti-TNF en el riesgo de eventos adversos serios, discontinuación por eventos adversos o cáncer.
- Las GPC recomiendan terapia biológica en pacientes con AR que han experimentado fallo al tratamiento con una combinación de dos FARMec o como terapia inicial en pacientes con mal pronóstico o rápida progresión de la enfermedad, considerando ETA como alternativa de tratamiento sin especificar una prioridad de uso respecto a otros inhibidores de TNF
- Dos ETS incluidas concluyen que ETA es una opción de tratamiento para pacientes con AR severa, mientras que la ETS de DIGEMID no recomienda su inclusión en el petitorio nacional de medicamentos esenciales.
- Una RS fue considerada como nivel de confianza alto, y tres fueron consideradas como nivel de confianza medio. Todas las GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 70%.

CONCLUSIONES

- ETA produjo un beneficio clínico superior a la mayoría de anti-TNF evaluados en los parámetros ACR, EULAR y mejora de la función física, sin diferencias significativas sobre la probabilidad de alcanzar la remisión de la enfermedad. La mediana de seguimiento para la mayoría de desenlaces fue de 24 semanas.
- El perfil de seguridad de ETA fue similar a placebo y otros anti-TNF.
- Las GPC recomiendan ETA como alternativa de tratamiento en AR tras la falla a la combinación de dos FARMec. Una ETS no recomienda dar cobertura de tratamiento con ETA en AR, mientras otras dos ETS la consideran como una opción de tratamiento.
- Una RS fue considerada como nivel de confianza alto y las otras tres como nivel de confianza medio. Todas las GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 70%.

PALABRAS CLAVES: etanercept, artritis reumatoide, evaluación de la tecnología biomédica.

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Gerencia de Riesgos y Evaluación de las Prestaciones del Seguro Integral de Salud. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de la institución solicitante se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

a. Cuadro clínico

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune que afecta típicamente a las articulaciones del cuerpo revestidas de líquido sinovial, como las que se encuentran en las manos y en los pies, pudiendo causar daño articular severo y discapacidad (1).

A nivel mundial, se estima que esta enfermedad afecta a 5 de cada 1000 adultos, siendo la prevalencia en mujeres dos a tres veces superior a la observada en varones, con un pico máximo de incidencia en la sexta década de vida (2,3). En Perú, no existen datos representativos de prevalencia a nivel nacional, aunque dos estudios han calculado una prevalencia de 0,5% en población urbano-marginal de Lima (4) y 1,27% en población urbana residente en zonas de gran altitud de la sierra (5).

Las causas de la AR son desconocidas. Sin embargo, se han identificado factores genéticos y ambientales que podrían contribuir a su desarrollo (6–10). La AR interfiere con el funcionamiento físico, productividad laboral y calidad de vida (11–13). Si se trata de manera insuficiente, el 80% de los pacientes tendrá articulaciones mal alineadas y el 40% no podrá trabajar dentro de los 10 años posteriores al inicio de la enfermedad (2).

En las dos últimas décadas, se han logrado avances sustanciales en el tratamiento de la AR debido, en gran parte, a una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y a avances terapéuticos que incluyen el desarrollo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (**Tabla 1**). Estos avances han permitido cambiar el paradigma de tratamiento, desde el control de los síntomas y el manejo sintomático del dolor, hacia la remisión clínica de la enfermedad o baja actividad en el caso de enfermedad agresiva o de larga evolución (14).

Tabla 1. Principales FARMES aprobados para el tratamiento de artritis reumatoide

Compuesto	Dosis	Autorización	RS en Perú*
FARMES convencionales			
Metotrexato (MTX)	10-25 mg/semana	FDA, EMA	Si
Leflunomida (LEF)	20 mg/día	FDA, EMA	Si
Sulfasalazina (SFZ)	2-4 g/día	FDA, EMA	Si
Hidroxicloroquina (HCQ)	400 mg/día	FDA	Si
FARMES biológicos (anti-TNF)			
Adalimumab (ADA)	40 mg/ dos semanas	FDA, EMA	Si
Certolizumab (CTZ)	200 mg/ dos semanas	FDA, EMA	Si (prorrogado)
Etanercept (ETA)	50 mg/semana	FDA, EMA	Si (prorrogado)
Golimumab (GOL)	50 mg/mes	FDA, EMA	Si
Infliximab (IFX)	3-10 mg/kg/8 semanas	FDA, EMA	Si
FARMES biológicos (anti-IL-6R)			
Tocilizumab (TZC)	162 mg/semana	FDA, EMA	Si
Sarilumab (SAR)	150- 200 mg/dos semanas	FDA, EMA	No
FARMES biológicos (anti-CD20)			
Rituximab (RTX)	1000 mg/ 6 meses	FDA, EMA	Si
FARMES biológicos (CD80/86, coestimulación)			
Abatacept (ABA)	125 mg/semana	FDA, EMA	Si (prorrogado)
FARMES sintéticos dirigidos			
Tofacitinib (TFC)	10 mg/día	FDA, EMA	Si
Baricitinib (BAR)	2-4 mg/día	FDA, EMA	Si

FARMES: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; RS: registro sanitario

Fuente: elaboración propia en base a las referencias (2,15-17)

En pacientes diagnosticados con AR, se recomienda el inicio de tratamiento con FARMES convencionales tan pronto como se realice el diagnóstico de la enfermedad, considerando metotrexato como primera línea de tratamiento, y leflunomida o sulfasalasina en caso de contraindicación o intolerancia temprana a metotrexato (18). A pesar de ello, hasta un 75% de los pacientes que reciben monoterapia con metotrexato no alcanzan un estado de baja actividad de la enfermedad incluso hasta 12 meses después de iniciada la terapia (19), mientras que en estudios prospectivos se ha informado que solo un 10% a 20% de pacientes tratados con FARMES convencionales mantienen tasas de remisión de la enfermedad a los cinco años de iniciado el tratamiento (20).

Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2019

En el caso de pacientes no respondedores a terapia con FARMES convencionales se recomienda la incorporación de un FARMES biológico o sistémico dirigido (18). Pese a ello, aproximadamente un 6% de pacientes serán refractarios a FARMES biológico y considerados como “difíciles de tratar” (21).

En general, el diagnóstico temprano de la AR representa un paso crucial, así como el inicio de tratamiento con FARMES convencionales dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico, debiendo basar las decisiones de tratamiento en medidas de actividad de la enfermedad y estar dirigidas a alcanzar la remisión clínica o baja actividad de la enfermedad (22).

b. Tecnología sanitaria

Etanercept (ETA) es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral (TNF) y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (23,24).

Su mecanismo de acción se basa en la inactivación biológica del TNF mediante la inhibición competitiva de la unión a sus receptores en la superficie celular. Asimismo, ETA puede modular las respuestas biológicas inducidas o reguladas por el TNF, incluida la expresión de moléculas de adhesión responsables de la migración de leucocitos, niveles séricos de citoquinas y niveles séricos de metaloproteinasa-3 de matriz (23,24).

ETA está indicado para el tratamiento de diferentes enfermedades reumatológicas, incluyendo la artritis reumatoide, recomendándose la administración subcutánea de una dosis de 50 mg una vez a la semana con o sin metotrexato (MTX). No se recomienda iniciar terapia con ETA durante una infección activa, mientras que en caso de desarrollar alguna infección se debe vigilar cuidadosamente y detener la administración del medicamento si ésta se vuelve grave (23).

Los eventos adversos más comunes son infecciones y reacciones en el sitio de inyección. Otros eventos adversos incluyen desórdenes en la sangre y sistema linfático (ej. pancitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía y anemia aplásica), insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmune, elevación de transaminasas, reactivación de hepatitis B, melanoma y otros cáncer de piel, convulsiones, esclerosis múltiple, neuritis óptica, lupus eritematoso e infecciones oportunistas. Asimismo, se han observado casos de linfomas, anafilaxia o reacciones alérgicas graves en pacientes tratados con anti-TNF. Por otro lado, ETA puede producir enfermedad desmielinizante o insuficiencia cardíaca congestiva o exacerbarla (23).

ETA cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde el año 1998 (23) y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde el año 2000 (25), bajo la denominación comercial de Enbrel®. Cabe señalar que ambas agencias reguladoras han aprobado también biosimilares de ETA, como Erelzi®, Lifmior®, Benepali® y Eticovo®, aunque ninguna cuenta con registro sanitario vigente en nuestro país (15,16). En Perú, ETA cuenta con dos registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional (BE00583 y BE00591), bajo la denominación comercial de Enbrel®, en presentaciones de solución inyectable de 25 mg y 50 mg (Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Irlanda) (17).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (26), el costo de tratamiento con Enbrel® en un paciente con artritis reumatoide ascendería a S/. 6 748,24, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 2**).

Tabla 2. Costos del medicamento por un mes de tratamiento*.

Indicación	Nombre del medicamento	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada al mes	N° de viales al mes	Costo total (S/.)
Artritis reumatoide	Enbrel® 50 mg	1687.06	200 mg (50 mg/semana)	04 viales	S/. 6 748,24

* Los precios corresponden al más bajo en el sector privado. No se encontró información de precios en el sector público.

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (26)

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales? (**Tabla 3**).

Tabla 3. Pregunta PICO.

P	Pacientes con artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales: metotrexato (MTX), sulfasalazina (SFZ), leflunomida (LEF) o hidroxicloroquina (HCQ)
I	Etanercept (ADA) en monoterapia o terapia combinada con MTX
C	Placebo o inhibidores de TNF (anti-TNF), en monoterapia o terapia combinada con MTX
O	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejoría clínica, evaluada según criterios de respuesta propuestos por el American College of Rheumatology (ACR) y/o la European League Against Rheumatism (EULAR). • Remisión de la enfermedad, evaluada según puntuación DAS o DAS28. • Calidad de vida <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ETA en el tratamiento de AR sin respuesta óptima a FARME convencionales, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos Medline, Embase, The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 30 de agosto de 2019. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda se presentan en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

*Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2019*

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación. En caso de hallar más de una revisión sistemática que reporte información sobre un mismo desenlace, se preferirá aquella que haya realizado una síntesis cuantitativa y/o incluya el periodo de búsqueda más reciente.

d. Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (27). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (28), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (29), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

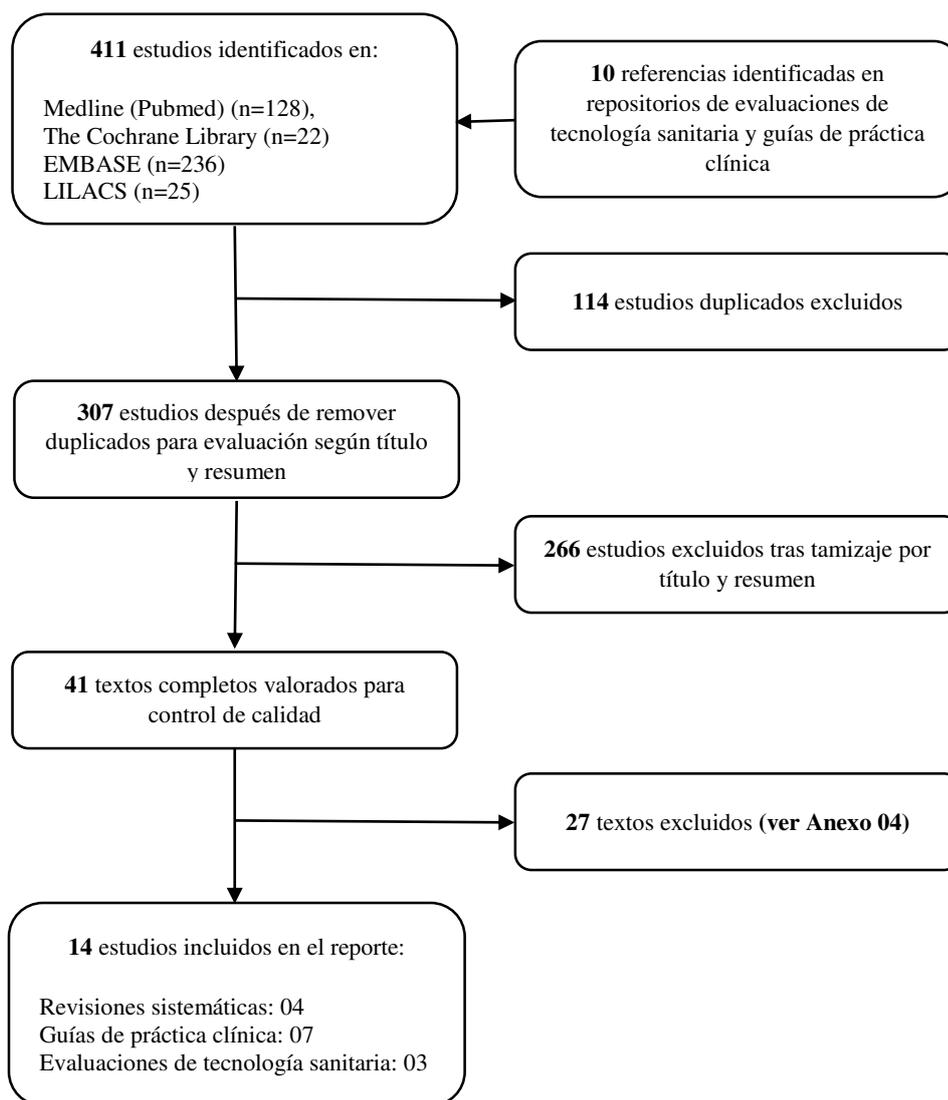
IV. RESULTADOS

*Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2019*

a. Selección de estudios

Se identificaron cuatro revisiones sistemáticas (30–33), siete guías de práctica clínica (18,34–39) y tres evaluaciones de tecnología sanitaria (40–42), que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

Figura 1. Flujoograma de selección de artículos.



Todas las revisiones sistemáticas identificadas desarrollaron meta-análisis en red para evaluar el efecto de diferentes terapias biológicas, entre ellas ETA, para el tratamiento de adultos con AR.

No se halló una definición común para identificar la falta de respuesta óptima a FARMEc, considerándose como definición equivalente a población tratada previamente y con respuesta inadecuada a FARMEc (30), población con falla al tratamiento con FARMEc por respuesta incompleta, intolerancia o eventos adversos (31), pacientes con inadecuada respuesta a MTX (32) y pacientes previamente tratados con MTX o FARMEc (33).

Tres revisiones sistemáticas fueron publicadas entre los años 2016 y 2019 (30–32), mientras que la restante fue publicada en el año 2012 (33). Todas las revisiones sistemáticas incluyeron únicamente ensayos clínicos aleatorizados controlados, cuyo número varió entre 37 y 53. Una revisión sistemática fue financiada por un laboratorio privado (33), mientras que las tres restantes fueron auspiciadas por agencias sin fines de lucro (31,32) y organismos gubernamentales (30). Las características de las revisiones sistemáticas incluidas se describen en el **Anexo 05**.

Tres guías de práctica clínica fueron desarrolladas por sociedades médicas privadas (18,34,36), mientras que las cuatro guías restantes fueron desarrolladas por agencias públicas, tres de ellas procedentes de países de América Latina (37–39) y una procedente de Europa (35). El periodo de publicación de las diferentes guías comprendió desde el año 2011 hasta el año 2019.

Las evaluaciones de tecnología sanitaria fueron enfocadas en pacientes con artritis reumatoide refractarios a terapias convencionales y evaluaron el uso de diferentes terapias biológicas, entre ellas, ETA. Las agencias elaboradoras de estos documentos fueron la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (40), National Institute for Health and Care Excellence (41), y la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID (42).

b. Principales resultados

El resumen de los principales resultados se describe en el **Anexo 06**.

Resultados relacionados con la eficacia

Criterios del American College of Rheumatology (ACR)

En pacientes con AR moderada y severa tratados previamente con FARMEc, un meta-análisis en red utilizando un modelo probit calculó que el tratamiento con ETA en combinación con un FARMEc produjo un mayor beneficio clínico sobre los criterios de respuesta ACR (efectos en la escala probit: -1,03; IC 95%: -1,34 a -0,73), en comparación con el tratamiento con FARMEc, considerando un periodo de seguimiento de 22-30 semanas.

Cuando se compararon diferentes anti-TNF, ETA biosimilar (SB4) + FARMEc (ranking: 2; IC 95%: 1 a 12) y ETA + FARMEc (ranking: 4; IC 95%: 1 a 9), obtuvieron la mayor probabilidad de ser el mejor tratamiento para alcanzar criterios de respuesta ACR, por encima de GOL + FARMEc (ranking: 6; IC 95%: 1 a 13), ADA + FARMEc (ranking: 8; IC 95%: 3 a 13), IFX + FARMEc (ranking: 10; IC 95%: 5 a 14) y CTZ + FARMEc (ranking: 11; IC 95%: 1 a 15).

ACR20:

En pacientes con AR y respuesta subóptima o intolerantes a FARME convencionales, ETA + FARMEc incrementó significativamente la probabilidad de alcanzar un ACR20, en comparación con FARMEc (OR: 8,917; IC 95%: 5,25 a 15,53). Cuando se comparó ETA y otros anti-TNF en terapia combinada con un FARMEc, se observó que los pacientes tratados con ETA alcanzaron una probabilidad significativamente más alta de alcanzar un ACR20, en comparación con ADA (OR: 2,530; IC 95%: 1,405 a 4,742), GOL (OR: 2,546; IC 95%: 1,235 a 5,249) e IFX (OR: 2,651; IC 95%: 1,509 a 4,791), sin diferencias significativas con CTZ.

ACR50:

En pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMEc, ETA fue superior a MTX en términos de probabilidad de alcanzar un ACR50, tanto en monoterapia (OR: 1,91; IC 95%: 1,28 a 2,89), como en terapia combinada con MTX (OR: 4,16; IC 95%: 2,76 a 6,35). No se observaron diferencias significativas entre ETA, ADA, CTZ, GOL o IFX en terapia combinada con MTX.

En pacientes con AR e inadecuada respuesta a MTX, ETA en terapia combinada con MTX fue superior a MTX en términos de alcanzar un ACR50 (OR: 12; IC 95%: 5,8 a 31). Cuando se

compararon diferentes anti-TNF en terapia combinada con MTX, ETA obtuvo un mayor beneficio clínico que ADA, GOL intravenoso o subcutáneo e IFX. Asimismo, entre los tratamientos que incluyeron un anti-TNF, ETA + MTX obtuvo la mayor probabilidad de ser el mejor (ranking: 2; IC 95%: 1 a 5), por encima de GOL subcutáneo + MTX (ranking: 8; IC 95%: 3 a 15), GOL intravenoso + MTX (ranking: 12; IC 95%: 4 a 16), ADA + MTX (ranking: 9; IC 95%: 5 a 13) e IFX (ranking: 12; IC 95%: 7 a 16).

ACR70:

En pacientes con AR y respuesta subóptima o intolerantes a FARME convencionales, el tratamiento con ETA + FARMEc incrementó significativamente la probabilidad de alcanzar un ACR70, en comparación con FARMEc (OR: 18,99; IC 95%: 5,098 a 130,6). En comparación con otros tratamientos que incluyeron la combinación de un anti-TNF más MTX, ETA fue superior a ADA (OR: 4,826; IC 95%: 1,171 a 34,53) e IFX (OR: 5,395; IC 95%: 1,358 a 38,16), sin diferencias significativas con CTZ y GOL.

Crterios de la European League Against Rheumatism (EULAR)

En pacientes con AR moderada y severa tratados previamente con FARMEc, un meta-análisis en red utilizando un modelo probit calculó que el tratamiento con ETA en combinación con un FARMEc produjo un mayor beneficio clínico sobre los criterios de respuesta EULAR (efectos en la escala probit: -1,34; IC 95%: -2,55 a -0,14), en comparación con el tratamiento con FARMEc, considerando un periodo de seguimiento de 22-30 semanas.

Cuando se compararon diferentes anti-TNF, ETA biosimilar (SB4) + FARMEc (ranking: 3; IC 95%: 1 a 14) y ETA + FARMEc (ranking: 4; IC 95%: 1 a 12), obtuvieron la mayor probabilidad de ser el mejor tratamiento para alcanzar criterios de respuesta EULAR, por encima de GOL + FARMEc (ranking: 7; IC 95%: 2 a 14), CTZ + FARMEc (ranking: 7; IC 95%: 1 a 15), ADA (ranking: 9; IC 95%: 3 a 16), ADA + FARMEc (ranking: 10; IC 95%: 3 a 16), ETA (ranking: 10; IC 95%: 2 a 17) e IFX + FARMEc (ranking: 11; IC 95%: 6 a 15).

Disease Activity Score (DAS)

En pacientes con falla al tratamiento con FARMEc, ETA + MTX incrementó la probabilidad de remisión de la enfermedad (puntuación DAS <1,6 o DAS28 <2,6), comparado con placebo más MTX (OR: 3,19; IC 95%: 1,51 a 6,77). No se observaron diferencias significativas entre ETA en

monoterapia y placebo + MTX. Del mismo modo, no se observaron diferencias significativas entre ETA, ADA, CTZ, GOL e IFX en terapia combinada con MTX.

Calidad de vida

La calidad de vida fue reportada en un solo estudio, mediante la disminución de la puntuación HAQ, traducida como el incremento de la capacidad funcional del paciente con AR. En comparación con MTX, ETA redujo significativamente la puntuación HAQ, tanto en monoterapia (diferencia de medias [DM]: -0,38; IC 95%: -0,35 a -0,11), como en monoterapia combinada con MTX (DM: -0,62, IC 95%: -0,86 a -0,39). En comparación con otros anti-TNF, ETA + MTX, reportó mejoría de la capacidad funcional respecto a CTZ + MTX y GOL + MTX, sin observar diferencias significativas respecto a ADA + MTX.

Resultados relacionados con la seguridad

Eventos adversos serios

En pacientes con falla al tratamiento con FARMEc, no se observaron diferencias significativas en el riesgo de eventos adversos serios entre ETA en monoterapia o terapia combinada con MTX, respecto a placebo o MTX. Tampoco se observaron diferencias significativas cuando se comparó ETA y otros anti-TNF como ETA, ADA, CTZ y GOL en terapia combinada con MTX.

Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos

En pacientes con falla al tratamiento con FARMEc, no se observaron diferencias significativas en el riesgo de discontinuación del tratamiento por eventos adversos, entre ETA en monoterapia o terapia combinada con MTX respecto a placebo o MTX. No se observaron diferencias significativas en terapia combinada con MTX, entre ETA, ADA, CTZ y GOL. Del mismo modo, en pacientes con AR e inadecuada respuesta a MTX, no se observaron diferencias significativas entre ETA + MTX y ADA + MTX, CTZ + MTX, GOL + MTX o IFX + MTX.

Cáncer

En pacientes con falla al tratamiento con FARMEc, ETA en monoterapia o terapia combinada con MTX, no se asoció con un incremento del riesgo de desarrollar cáncer, en comparación con MTX, ADA + MTX o IFX + MTX.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

La ETS de CADTH concluye que en pacientes con AR moderada o severa cuyo tratamiento con MTX ha fallado o que sean intolerantes a MTX se puede recomendar FARMEc solos o en combinación, productos biológicos (incluido biosimilares) o FARMES sintéticos dirigidos. La decisión sobre la opción de tratamiento a elegir debe tener en cuenta los beneficios y daños, los objetivos del tratamiento del paciente, la tolerancia a los eventos adversos, la accesibilidad del tratamiento y la asequibilidad (40).

La ETS del NICE recomienda el uso de ADA, ETA, IFX, CTZ, GOL, TCZ y ABA, en combinación con MTX como opciones para el tratamiento de AR severa (puntaje DAS28 > 5.1), enfermedad que no ha respondido al tratamiento intensivo con una combinación de FARMEc y condicionado a que las compañías brindan el descuento acordado en sus esquemas de acceso para pacientes (41).

La ETS de DIGEMID no recomienda la inclusión de ADA, IFX, ETA o TCZ en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), pues considera que existen otros medicamentos ya incluidos efectivos seguros y de menor costo (42).

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

Todas las GPC identificadas coinciden en recomendar el inicio de tratamiento farmacológico con FARMEc (MTX, SFZ, LEF e HCQ) tan pronto como sea posible después de haber sido realizado el diagnóstico de AR. La terapia biológica se recomienda en pacientes que han experimentado fallo al tratamiento con una combinación de dos FARMEc o como terapia inicial en pacientes con mal pronóstico o rápida progresión de la enfermedad. Las GPC consideran el uso de ETA como alternativa de tratamiento sin especificar una prioridad de uso respecto a otros inhibidores de TNF. La GPC del NICE recomienda iniciar tratamiento biológico con el medicamento menos costoso y condicionado a un descuento proporcionado por el fabricante. La GPC de EULAR recomienda el uso de inhibidores de TNF biosimilares aprobados, debido a que son más baratos que los fármacos originadores y han demostrado similar eficacia y seguridad.

Evaluaciones económicas

No se identificaron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú, ni en otros países de América Latina.

c. Evaluación de calidad

Una revisión sistemática fue considerada como nivel de confianza alto, mientras que las otras tres restantes fueron consideradas como nivel de confianza medio, principalmente debido a debilidades críticas como la ausencia de una explicación sobre la elección del diseño de los estudios a incluir en la revisión, no informar la fuente de financiamiento de los estudios incluidos, y la ausencia de una selección de estudios y extracción de datos por duplicado en una de las revisiones (**Anexo 08a**).

La valoración global de calidad fue superior al 70% en todas las GPC incluidas, siendo las elaboradas por el NICE (33) y el Ministerio de Salud de Colombia (34) las que obtuvieron la puntuación más alta con 86,8% y 86,5%, respectivamente. En el dominio correspondiente al rigor en la elaboración, los puntajes más altos fueron alcanzados por las GPC del Ministerio de Salud de Colombia (34) y del CENETEC (33) con 85,7% y 83,9%, respectivamente, mientras que todas las demás GPC obtuvieron una puntuación igual o superior al 75% (**Anexo 08b**).

V. CONCLUSIONES

- ETA + MTX fue el tratamiento con anti-TNF que produjo mayor beneficio clínico para alcanzar respuestas ACR y EULAR, cuando se consideraron ambas escalas como datos categóricos ordenados.
- Cuando se consideró la respuesta ACR como desenlace binario, ETA + MTX fue similar a CTZ y superior a otros anti-TNF para alcanzar un ACR20.
- Respecto a la probabilidad de alcanzar un ACR50, ETA fue superior a otros anti-TNF en pacientes con inadecuada respuesta a MTX, y similar en pacientes con falla al tratamiento con FARMEc.
- En la probabilidad de alcanzar un ACR70, ETA fue similar a CTZ y GOL y superior a otros anti-TNF.
- ETA + MTX mejoró la probabilidad de alcanzar la remisión de la enfermedad, comparado con placebo más MTX, aunque su respuesta fue similar a la de otros anti-TNF.
- No se observaron diferencias en el riesgo de eventos adversos serios, discontinuación por eventos adversos o riesgo de cáncer respecto a placebo y otros anti-TNF.
- Las GPC incluidas recomiendan ETA como alternativa de tratamiento en AR tras la falla a la combinación de dos FARMEc, sin preferencia sobre otros anti-TNF.

- Una ETS nacional no recomienda la cobertura de ETA para el tratamiento en AR, mientras que dos ETS internacionales la consideran como una alternativa de tratamiento, destacando la necesidad de evaluar la asequibilidad y otros factores al momento de decidir la elección del medicamento.
- Una RS fue considerada como nivel de confianza alto y las otras tres como nivel de confianza medio. Todas las GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 70%.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. OV evaluó las características farmacológicas de la tecnología sanitaria. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Wailoo A, Hock ES, Stevenson M, Martyn-St James M, Rawdin A, Simpson E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2017;21(71):1-258.
2. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-72.
3. Gibofsky A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A Synopsis. *Am J Manag Care*. 2014;20(7 Suppl):S128-135.
4. Gamboa R, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho J, Gutiérrez C, et al. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano-marginal: resultados del primer estudio Copcord en el Perú. *Rev Peru Reumatol*. 2009;15(1):40-6.
5. Vega-Hinojosa O, Cardiel MH, Ochoa-Miranda P. Prevalence of musculoskeletal manifestations and related disabilities in a Peruvian urban population living at high altitude. COPCORD Study. Stage I. *Reumatol Clin*. 2018;14(5):278-84.
6. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(1):3-18.
7. Firestein GS. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: The intersection of genetics and epigenetics. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2018;129:171-82.
8. Seror R, Henry J, Gusto G, Aubin H-J, Boutron-Ruault M-C, Mariette X. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019;58(7):1154-62.
9. Sigaux J, Biton J, André E, Semerano L, Boissier M-C. Air pollution as a determinant of rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2019;86(1):37-42.
10. Skoczyńska M, Świerkot J. The role of diet in rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2018;56(4):259-67.
11. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):123-30.
12. Munsterman T, Takken T, Wittink H. Are persons with rheumatoid arthritis deconditioned? A review of physical activity and aerobic capacity. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:202.
13. Verstappen SMM. Rheumatoid arthritis and work: The impact of rheumatoid arthritis on absenteeism and presenteeism. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(3):495-511.
14. Owens GM. Optimizing Rheumatoid Arthritis Therapy: Using Objective Measures of Disease Activity to Guide Treatment. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(7):354-60.
15. U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Products. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2019

16. European Medicines Agency. Medicines. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
17. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
18. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.
19. Bergstra SA, Allaart CF, Stijnen T, Landewé RBM. Meta-Regression of a Dose-Response Relationship of Methotrexate in Mono- and Combination Therapy in Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Early Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res.* 2017;69(10):1473-83.
20. Jayakumar K, Norton S, Dixey J, James D, Gough A, Williams P, et al. Sustained clinical remission in rheumatoid arthritis: prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs. *Rheumatol Oxf Engl.* 2012;51(1):169-75.
21. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, Watson KD, Lunt M, Buch MH, et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1405-12.
22. Rein P, Mueller RB. Treatment with Biologics in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):247-61.
23. Pfizer. Enbrel®. US Prescribing Information. [citado 27 de agosto de 2019]; Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103795s55691bl.pdf
24. Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2018;10(6):433-45.
25. Pfizer. Enbrel®. European Prescribing Information. [citado 27 de agosto de 2019]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_en.pdf
26. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
27. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
28. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
29. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica [Internet]. [citado 27 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
30. Simpson EL, Ren S, Hock ES, Stevens JW, Binard A, Pers Y-M, et al. Rheumatoid arthritis treated with 6-months of first-line biologic or biosimilar therapy: an updated systematic review and network meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2019;35(1):36-44.

31. 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 Syst Rev.* 2016;11:CD012437.
32. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016;353:i1777.
33. Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S, Spurden D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biol Targets Ther.* 2012;6:429-64.
34. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. Madrid: SER; 2019. 25 p.
35. The National Institute for Health and Care Excellence. Rheumatoid arthritis in adults: management (NG-100). Reino Unido: NICE; 2018.
36. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2016;68(1):1-26.
37. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE Artritis Reumatoide. Santiago, Chile: MINSAL; 2014.
38. Colombia. Ministerior de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. Bogotá, Colombia: MSPS; 2014.
39. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide del adulto. México, DF: CENETEC; 2011.
40. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Health Technology Assessment. Drugs for the Management of Rheumatoid Arthritis: Clinical Evaluation. Ottawa, Canadá: CADTH; 2018.
41. The National Institute for Health and Care Excellence. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed (TA 375). Reino Unido: NICE; 2016.
42. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Adalimumab, Tocilizumab, Infliximab y Etanercept para artritis reumatoidea. Lima, Perú: DIGEMID; 2015.
43. Alfonso-Cristancho R, Armstrong N, Arjunji R, Riemsma R, Worthy G, Ganguly R, et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):25-34.
44. Bae S-C, Lee YH. Comparative efficacy and safety of TNF-inhibitor plus methotrexate versus oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018;56(6):263-9.

45. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, Lukic T, Makin C, Wallenstein G. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:8417249.
46. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. 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.
47. Callhoff J, Weiß A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013;52(12):2127-35.
48. Camean-Castillo M, Gimeno-Ballester V, Rios-Sanchez E, Fenix-Caballero S, Vázquez-Real M, Alegre-Del Rey E. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(3):384-96.
49. Choi M, Hyun MK, Choi S, Tchoe HJ, Lee SY, Son KM, et al. Comparative efficacy of biological agents in methotrexate-refractory rheumatoid arthritis patients: a Bayesian mixed treatment comparison. *Korean J Intern Med*. 2017;32(3):536-47.
50. Combe B, Lula S, Boone C, Durez P. Effects of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs on the radiographic progression of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):658-67.
51. Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, et al. Efficacy of Monotherapy with Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2018;35(10):1535-63.
52. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Faurschou M, Baslund B, Jürgens G. Combination Therapy With and Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Arthritis Care Res*. 2015;67(11):1487-95.
53. Hughes CD, Scott DL, Ibrahim F, TITRATE Programme Investigators. Intensive therapy and remissions in rheumatoid arthritis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):389.
54. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. 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 Qual Life Outcomes*. 2014;12:102.
55. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, Burls A, Tugwell P, Wells GA. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD004525.
56. Ma K, Li L, Liu C, Zhou L, Zhou X. Efficacy and safety of various anti-rheumatic treatments for patients with rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arch Med Sci AMS*. 2019;15(1):33-54.
57. Mazouyès A, Clay M, Bernard A-C, Gaudin P, Baillet A. Efficacy of triple association methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine in early treatment of rheumatoid arthritis with insufficient response to methotrexate: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2017;84(5):563-70.

58. Murray E, Ellis A, Butylkova Y, Skup M, Kalabic J, Garg V. Systematic review and network meta-analysis: effect of biologics on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Comp Eff Res.* 2018;7(10):959-74.
59. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaevebeke T. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2013;80(4):386-92.
60. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):266-71.
61. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):225-30.
62. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012591.
63. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD012183.
64. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD008794.
65. Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:362.
66. Tarp S, Furst DE, Dossing A, Østergaard M, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(6):699-708.
67. Venkateshan SP, Sidhu S, Malhotra S, Pandhi P. Efficacy of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. a meta-analysis. *Pharmacology.* 2009;83(1):1-9.
68. Wiens A, Correr CJ, Pontarolo R, Venson R, Quinalha JV, Otuki MF. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol.* 2009;70(4):337-44.

X. ANEXOS

ANEXO 01
DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline, Embase y The Cochrane Library, vía OVID

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to August 29, 2019>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <July 2019>, Embase <1974 to 2019 August 29>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to August 29, 2019>

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Etanercept/	35841
2	Etanercept.ti,ab.	22479
3	Enbrel.ti,ab.	1077
4	"TNF alpha inhibitors".ti,ab.	2872
5	"Anti TNF- α ".ti,ab.	32823
6	"tumor necrosis factor inhibit*".ti,ab.	2706
7	"TNF inhibitor*".ti,ab.	6572
8	"TNF- α inhibitor*".ti,ab.	6572
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	73796
10	exp Methotrexate/	212042
11	Methotrexate.ti,ab.	113048
12	fail*.ti,ab.	2530471
13	10 or 11 or 12	2749724
14	exp Arthritis, Rheumatoid/	309488
15	(Rheumatoid and Arthritis).ti,ab.	267223
16	14 or 15	372114
17	(systematic review or meta-analysis).pt. or (systematic review or umbrella or overview or meta-analysis).ti.	514520
18	9 and 13 and 16 and 17	491
19	(Conference Abstract or Editorial or Letter or Note or Short Survey).pt.	7952418
20	18 not 19	386

Fecha de búsqueda: 30 de agosto de 2018

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	etanercept [Palabras] and rheumatoid arthritis [Palabras]	25

Fecha de búsqueda: 30 de agosto de 2018

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
European League Against Rheumatism (EULAR)	Rheumatoid arthritis	5	1	Manejo de riesgo cardiovascular (1), versión desactualizada (3)
American College of Rheumatology (ACR)	Rheumatoid arthritis	5	1	GPC en proceso (1), versión desactualizada (2), diferente tópico de interés (1)
World Health Organization	Rheumatoid arthritis	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Rheumatoid arthritis, filter by: Document type: Guidance, clinical guidelines	9	1	Diferente patología (5), diferente tópico de interés (2), GPC desactualizada (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Rheumatoid arthritis	1	0	GPC artritis temprana (no emite recomendaciones sobre uso de biológicos)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Rheumatoid arthritis, filter by: Product line: Methods and guidelines	1	0	Diferente tipo de publicación (1)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Artritis reumatoide	1	1	
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Artritis reumatoide	1	1	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Artritis reumatoide	2	1	Diferente patología (1)
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Artritis reumatoide	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Artritis reumatoide	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Artritis reumatoide	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Artritis reumatoide	0	0	

ANEXO 03

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Etanercept	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Etanercept	1	0	Análisis combinado de diferentes anti-TNF
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Etanercept	1	0	Diferente patología (1)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Etanercept Filter by product line, Health Technology Assessment	8	1	ETS desactualizada (3), diferente tipo de publicación (1), diferente patología (3)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Etanercept	1	0	Diferentes patologías (1)
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Filtro: Autor DIGEMID, Etanercept	3	1	Diferentes patologías (2)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Etanercept and "rheumatoid arthritis" Filter: Technology appraisal guidance, published	19	1	Diferente medicamento (6), diferente patología (11), desactualizado (1)

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Alfonso-Cristancho <i>et al.</i> (43)	Efectividad de biológicos en comparación con tocilizumab (inhibidor IL-6)
2	Bae <i>et al.</i> (44)	Análisis combinado de anti-TNF, no distingue ETA
3	Bergrath <i>et al.</i> (45)	Efectividad de biológicos en comparación con tofacitinib (inhibidor JAK)
4	Buckley <i>et al.</i> (46)	Análisis combinado de anti-TNF, no distingue ETA
5	Callhoff <i>et al.</i> (47)	Desenlace incluido en la RS de Singh, con un periodo de búsqueda más reciente
6	Camean-Castillo <i>et al.</i> (48)	Análisis no distingue pacientes sin respuesta óptima a FARMEc
7	Choi <i>et al.</i> (49)	No se incluyó ningún estudio que evaluara ETA
8	Combe <i>et al.</i> (50)	Análisis no distingue pacientes sin respuesta óptima a FARMEc
9	Emery <i>et al.</i> (51)	Análisis no distingue pacientes sin respuesta óptima a FARMEc
10	Graudal <i>et al.</i> (52)	Análisis no distingue pacientes sin respuesta óptima a FARMEc
11	Hughes <i>et al.</i> (53)	Análisis no distingue pacientes sin respuesta óptima a FARMEc
12	Jansen <i>et al.</i> (54)	Análisis combinado de anti-TNF, no distingue ETA
13	Lethaby <i>et al.</i> (55)	No compara ETA y otros anti-TNF
14	Ma <i>et al.</i> (56)	Análisis no distingue pacientes sin respuesta óptima a FARMEc
15	Mazouyes <i>et al.</i> (57)	Se enfoca en triple terapia con FARMEc, no incluye anti-TNF
16	Murray <i>et al.</i> (58)	Análisis no distingue pacientes sin respuesta óptima a FARMEc
17	Pierreisnard <i>et al.</i> (59)	Análisis combinado de anti-TNF, no distingue ETA
18	Salliot <i>et al.</i> (60)	Análisis combinado de anti-TNF, no distingue ETA
19	Schmitz <i>et al.</i> (61)	Desactualizada, desenlaces incluidos en RS más recientes
20	Singh <i>et al.</i> , 2017 (62)	Pacientes previamente tratados con biológicos
21	Singh <i>et al.</i> , 2016 (63)	Desenlaces incluidos en la RS más reciente del propio autor
22	Singh <i>et al.</i> , 2011 (64)	Eventos adversos de biológicos usados en cualquier condición reumatológica
23	Strand <i>et al.</i> (65)	Desenlace incluido en RS más recientes
24	Tarp <i>et al.</i> (66)	No diferencia anti-TNF en monoterapia o terapia combinada
25	Venkateshan <i>et al.</i> (67)	Análisis combinado de anti-TNF, no distingue ETA
26	Wailoo <i>et al.</i> (1)	Análisis no distingue pacientes sin respuesta óptima a FARMEc
27	Wiens <i>et al.</i> (68)	Análisis no distingue pacientes sin respuesta óptima a FARMEc

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Población incluida	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Simpson <i>et al.</i> (2019) (30)	Medline; Embase; Central Register of Controlled Trials; Health Technology Assessment Database; Database of Abstracts of Reviews of Effect; CINAHL; Toxline Periodo de búsqueda: Hasta mayo 2013	ECA	46	Meta-análisis en red	• Adultos con AR activa moderada o severa (DAS28 \geq 3,2) previamente tratados y con respuesta inadecuada a FARMEc (incluyendo SFZ, LEF y MTX)	• ADA, CTZ, ETA, GOL, INF	• Respuesta ACR • Respuesta EULAR	French National Authority for Health (organismo gubernamental)
Singh <i>et al.</i> (2016) (31)	The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); The Cochrane Library, Medline, Embase. Periodo de búsqueda: Hasta junio 2015	ECA	41	Meta-análisis en red	• Adultos >18 años con AR según criterios de ACR/EULAR con falla al tratamiento con MTX u otros FARMEc por cualquier motivo, incluyendo respuesta incompleta, intolerancia o eventos adversos	• ADA, CTZ, ETA, GOL, INF	• ACR 50 • Remisión (DAS <1,6 o DAS28 < 2,6) • HAQ • Discontinuación debido a eventos adversos • Eventos adversos serios • Cáncer	The Oak Foundation, Suiza (organización sin fines de lucro)
Hazlewood <i>et al.</i> (2016) (32)	Medline, Embase, Central Periodo de búsqueda: Hasta 19 enero, 2016	ECA	53	Meta-análisis en red	• Adultos >18 años con AR según criterios ACR 1958, 1987 o 2010 con inadecuada respuesta a MTX	• ADA, CTZ, ETA, GOL, INF	• ACR 50 • Discontinuación debido a eventos adversos	Arthur J.E. Child Chair in Rheumatology Research (fondos concursables)
Orme <i>et al.</i> (2012) (33)	Medline, Embase, The Cochrane Library Periodo de búsqueda: Hasta 15 abril, 2011	ECA	37	Meta-análisis en red	• Adultos >18 años con AR según criterios ACR, previamente tratados con MTX o FARMEc	• ADA, CTZ, ETA, GOL, INF	• ACR 20/70	Laboratorio Pfizer Ltd

Abreviaturas empleadas: ACR: American College of Rheumatology; ECA: ensayos clínicos aleatorizados;

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Desenlaces relacionados con la eficacia

Desenlace	Seguimiento	Población	Intervención	Comparador	Estimador	Tamaño del efecto (IC 95%) *	Referencia
Probabilidad de alcanzar un ACR 20	12 a 30 semanas	Pacientes con AR y respuesta subóptima o intolerantes a FARMEc	ETA + FARMEc	FARMEc	OR	8,917 (5,25 a 15,53)	(33)
			ETA + FARMEc	ADA + FARMEc	OR	2,530 (1,405 a 4,742)	
			ETA + FARMEc	CTZ + FARMEc	OR	0,836 (0,437 a 1,613)	
			ETA + FARMEc	GOL + FARMEc	OR	2,546 (1,235 a 5,249)	
			ETA + FARMEc	IFX + FARMEc	OR	2,651 (1,509 a 4,791)	

Abreviaturas empleadas: ACR: American College of Rheumatology; ADA: adalimumab; AR: artritis reumatoide; CTZ: certolizumab; ETA: etanercept; FARMEc: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; GOL: golimumab; IC: intervalo de confianza; IFX: infliximab; OR: razón de riesgos

* Resultados en negritas indican diferencias significativas.

Desenlaces relacionados con la eficacia

Continuación...

Desenlace	Seguimiento	Población	Intervención	Comparador	Estimador	Tamaño del efecto (IC 95%)*	Referencia
Probabilidad de alcanzar un ACR 50	Mediana: 24 semanas	Pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMEc	ETA	Placebo	OR	6,94 (3,38 a 13,10)	(31)
			ETA + MTX	Placebo	OR	14,81 (6,84 a 31,08)	
			ETA	Placebo + MTX	OR	1,91 (1,28 a 2,89)	
			ETA + MTX	Placebo + MTX	OR	4,16 (2,76 a 6,35)	
			ADA + MTX	ETA + MTX	OR	1,52 (0,78 a 3,23)	
			CTZ + MTX	ETA + MTX	OR	1,39 (0,76 a 2,70)	
			GOL + MTX	ETA + MTX	OR	1,55 (0,70 a 3,44)	
			IFX + MTX	ETA + MTX	OR	0,76 (0,43 a 1,28)	
	Mediana: 24 semanas	Pacientes con AR e inadecuada respuesta a MTX	ETA + MTX	MTX	OR	12 (5,8 a 31)	(32)
			ETA + MTX	ADA + MTX	OR	2,8 (1,3 a 7,3)	
			GOL (sc) + MTX	ETA + MTX	OR	0,37 (0,13 a 0,93)	
			GOL (iv) + MTX	ETA + MTX	OR	0,29 (0,09 a 0,79)	
			IFX + MTX	ETA + MTX	OR	0,28 (0,11 a 0,64)	

Abreviaturas empleadas: ACR: American College of Rheumatology; ADA: adalimumab; AR: artritis reumatoide; CTZ: certolizumab; ETA: etanercept; FARMEc: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; GOL: golimumab; IC: intervalo de confianza; IFX: infliximab; iv: intravenoso; MTX: metotrexato; OR: razón de riesgos; sc: subcutáneo

* Resultados en negritas indican diferencias significativas.

Desenlaces relacionados con la eficacia*Continuación...*

Desenlace	Seguimiento	Población	Intervención	Comparador	Estimador	Tamaño del efecto (IC 95%)*	Referencia
Probabilidad de alcanzar un ACR 70	12 a 30 semanas	Pacientes con AR y respuesta subóptima o intolerantes a FARMEc	ETA + FARMEc	FARMEc	OR	18,99 (5,098 a 130,6)	(33)
			ETA + FARMEc	ADA + FARMEc	OR	4,826 (1,171 a 34,53)	
			ETA + FARMEc	CTZ + FARMEc	OR	1,661 (0,329 a 13,06)	
			ETA + FARMEc	GOL + FARMEc	OR	4,055 (0,796 a 31,279)	
			ETA + FARMEc	IFX + FARMEc	OR	5,395 (1,358 a 38,16)	

Abreviaturas empleadas: ACR: American College of Rheumatology; ADA: adalimumab; AR: artritis reumatoide; CTZ: certolizumab pegol; ETA: etanercept; FARMEc: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; GOL: golimumab; IC: intervalo de confianza; IFX: infliximab; OR: razón de riesgos

* Resultados en negritas indican diferencias significativas.

Desenlaces relacionados con la eficacia*Continuación...*

Desenlace	Seguimiento	Población	Intervención	Comparador	Estimador	Tamaño del efecto (IC 95%)*	Referencia
Probabilidad de alcanzar la remisión de la enfermedad (DAS <1,6 o DAS28 <2,6)	Mediana: 24 semanas	Pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMEc	ETA + MTX	Placebo + MTX	OR	3,19 (1,51 a 6,77)	(31)
			ETA	Placebo + MTX	OR	1,80 (0,77 a 4,19)	
			ADA + MTX	ETA + MTX	OR	1,46 (0,40 a 6,15)	
			CTZ + MTX	ETA + MTX	OR	1,00 (0,30 a 3,51)	
			GOL + MTX	ETA + MTX	OR	1,18 (0,34 a 4,34)	
			IFX + MTX	ETA + MTX	OR	1,24 (0,42 a 3,88)	

Abreviaturas empleadas: ACR: American College of Rheumatology; AR: artritis reumatoide; ADA: adalimumab; CTZ: certolizumab; DAS: Disease Activity Score; FARMEc: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; GOL: golimumab; IC: intervalo de confianza; IFX: infliximab; MTX: metotrexato; OR: razón de riesgos

* Resultados en negritas indican diferencias significativas.

Desenlaces relacionados con la eficacia*Continuación...*

Desenlace	Seguimiento	Población	Intervención	Comparador	Estimador	Tamaño del efecto (IC 95%)*	Referencia
Mejoría de la función física, evaluada según puntuación HAQ	Mediana: 24 semanas	Pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMEc	ETA	MTX	DM	-0,38 (-0,35 a -0,11)	(31)
			ETA + MTX	MTX	DM	-0,62 (-0,86 a -0,39)	
			ADA + MTX	ETA + MTX	DM	0,31 (-0,03 a 0,65)	
			CTZ + MTX	ETA + MTX	DM	0,34 (0,03 a 0,64)	
			GOL + MTX	ETA + MTX	DM	0,62 (0,24 a 1,01)	

Abreviaturas empleadas: AR: artritis reumatoide; ADA: adalimumab; CTZ: certolizumab; DM: diferencia de medias; GOL: golimumab; HAQ: Health Assessment Questionnaire; IC: intervalo de confianza; MTX: metotrexato; OR: razón de riesgos

* Resultados en negritas indican diferencias significativas.

Desenlaces relacionados con la seguridad

Desenlace	Seguimiento	Población	Intervención	Comparador	Estimador	Tamaño del efecto (IC 95%)*	Referencia
Riesgo de desarrollar eventos adversos serios	Mediana: 24 semanas	Pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMEc	ETA + MTX	Placebo	OR	1,28 (0,34 a 5,50)	(31)
			ETA	Placebo	OR	1,55 (0,50 a 6,08)	
			ETA	MTX	OR	1,14 (0,58 a 2,31)	
			ETA + MTX	MTX	OR	0,97 (0,43 a 1,95)	
			ADA + MTX	ETA + MTX	OR	0,94 (0,37 a 2,65)	
			CTZ + MTX	ETA + MTX	OR	1,63 (0,66 a 4,15)	
			GOL IV + MTX	ETA + MTX	OR	3,25 (0,48 a 21,79)	
			GOL SC + MTX	ETA + MTX	OR	2,06 (0,57 a 8,59)	

Abreviaturas empleadas: AR: artritis reumatoide; ADA: adalimumab; CTZ: certolizumab; ETA: etanercept; FARMEc: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; GOL: golimumab; IC: intervalo de confianza; MTX: metotrexato; OR: razón de riesgos

* Resultados en negritas indican diferencias significativas.

Desenlaces relacionados con la seguridad

Continuación...

Desenlace	Seguimiento	Población	Intervención	Comparador	Estimador	Tamaño del efecto (IC 95%)*	Referencia	
Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos	Mediana: 24 semanas	Pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMEc	ETA + MTX	Placebo	OR	2,58 (0,89 a 5,37)	(31)	
			ETA	Placebo	OR	2,60 (0,98 a 4,77)		
			ETA	MTX	OR	0,85 (0,59 a 1,28)		
			ETA + MTX	MTX	OR	0,84 (0,55 a 1,33)		
			ADA + MTX	ETA + MTX	OR	1,75 (0,91 a 3,37)		
			CTZ + MTX	ETA + MTX	OR	1,65 (0,77 a 3,49)		
				GOL SC + MTX	ETA + MTX	OR	1,47 (0,50 a 4,84)	
	Mediana: 24 semanas	Pacientes con AR e inadecuada respuesta a MTX	ETA + MTX	MTX	OR	1,3 (0,56 a 3,0)	(32)	
			ETA + MTX	ADA + MTX	OR	0,87 (0,35 a 2,3)		
			ETA + MTX	CTZ + MTX	OR	0,87 (0,30 a 2,6)		
			GOL SC + MTX	ETA + MTX	OR	0,81 (0,21 a 3,1)		
			GOL IV + MTX	ETA + MTX	OR	1,0 (0,24 a 5,7)		
IFX + MTX			ETA + MTX	OR	1,3 (0,56 a 3,0)			

Abreviaturas empleadas: AR: artritis reumatoide; ADA: adalimumab; CTZ: certolizumab; FARMEc: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; GOL: golimumab; IFX: infliximab; IC: intervalo de confianza; iv: intravenoso; MTX: metotrexato; OR: razón de riesgos; sc: subcutáneo

* Resultados en negritas indican diferencias significativas.

Desenlaces relacionados con la seguridad

Desenlace	Seguimiento	Población	Intervención	Comparador	Estimador	Tamaño del efecto (IC 95%)	Referencia
Riesgo de desarrollar cáncer	Mediana: 24 semanas	Pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMec	ETA + MTX	MTX	OR	1,44 (0,54 a 4,04)	(31)
			ETA	MTX	OR	1,99 (0,59 a 7,18)	
			ETA + MTX	ADA + MTX	OR	3,93 (0,38 a 49,01)	
			IFX IV + MTX	ETA + MTX	OR	0,39 (0,04 a 3,52)	

Abreviaturas empleadas: AR: artritis reumatoide; ADA: adalimumab; ETA: etanercept; ; FARMec: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; IC: intervalo de confianza; IFX: infliximab; IV: intravenoso; MTX: metotrexato; OR: razón de riesgos

ANEXO 07

RECOMENDACIONES EN GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA EN ARTRITIS REUMATOIDE

GPC para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. SER, 2019 (34)

Tratamiento del paciente resistente a FARMEc

- En pacientes con AR y fracaso a MTX en monoterapia, se recomienda indistintamente el uso de terapia combinada con FARMEc o un tratamiento biológico, en función de las características del paciente.
(Recomendación de grado B).
- En pacientes con AR y fracaso a FARMEc, se recomienda el uso de terapia combinada con un biológico o con terapia dirigida en función de las características del paciente.
(Recomendación de grado C).
- En pacientes con AR e indicación de tratamiento biológico que presentan contraindicación o intolerancia a metotrexato, se aconseja leflunomida en combinación con terapia biológica
(Recomendación de grado B).
- En pacientes con AR que reciben tratamiento combinado con MTX y anti-TNF, se recomienda el uso de MTX a dosis de al menos 10 mg/semana.
(Recomendación de grado B).
- En pacientes con AR no es posible recomendar un determinado agente biológico en primera línea cuando se usa asociado a metotrexato
(Recomendación de grado B).
- En caso de monoterapia se recomienda el uso de un anti-IL6, frente a un anti-TNF
(Recomendación de grado B).
- En pacientes con indicación de tratamiento con FARME biológico o FARME dirigido, en los que por cualquier razón no se pueden utilizar combinados con FARMEc, el grupo elaborador considera que el uso de inhibidores de JAK en monoterapia es una alternativa terapéutica adecuada.
(Punto de buena práctica clínica).

Tratamiento del paciente que falla al primer biológico

- En pacientes con AR tras respuesta inadecuada al primer anti-TNF, se puede usar un segundo anti-TNF o un biológico dirigido a otra diana terapéutica, en función del tipo de ineficacia y de las características del paciente
(Recomendación de grado D).
- En pacientes con AR, tras el fracaso a tratamiento con fármacos biológicos, independientemente del número y mecanismo de acción, puede utilizarse tanto un fármaco biológico como un fármaco dirigido.
(Recomendación de grado B).

Pacientes en remisión/reducción de dosis

- En pacientes con AR que estén en remisión o baja actividad con el tratamiento biológico durante al menos seis meses, se recomienda reducir gradualmente la dosis del biológico a pesar del riesgo de recaída
(Recomendación de grado B).

Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN

Niveles de evidencia científica	
1++	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos. Investigación cualitativa

Grados de recomendación	
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.
BPC	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.
Q+ Q++	Evidencia extraída de estudios cualitativos relevantes y de calidad. Esta categoría no está contemplada por SIGN.

Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE, 2018 (35)

- Para adultos con AR activa recién diagnosticada:
 - Ofrezca tratamiento de primera línea con monoterapia con FARMEc usando MTX oral, LEF o SFZ tan pronto como sea posible e idealmente dentro de los 3 meses posteriores al inicio de los síntomas persistentes.
 - Considere la administración de HCQ para el tratamiento de primera línea como alternativa al MTX oral, leflunomida o SFZ para la enfermedad leve o palindrómica.
- Escalado de dosis según lo tolerado.
- Considere un tratamiento a corto plazo con glucocorticoides (oral, intramuscular o intraarticular) al comenzar un nuevo FARMEc.
- Ofrezca FARMEc adicionales (MTX oral, LEF, SFZ o HCQ) en combinación cuando el objetivo del tratamiento (remisión o baja actividad de la enfermedad) no se haya logrado a pesar del aumento de la dosis.
- Se recomienda el uso de sarilumab con MTX, como opción para el tratamiento de la AR activa en adultos cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente a la terapia intensiva con una combinación de FARMEc, solo si la enfermedad es grave (DAS28 de más de 5.1) y la compañía proporciona el descuento acordado en el esquema de acceso de pacientes.
- ADA, ETA, IFX, CTZ, GOL, TZC y ABA, todos en combinación con MTX, se recomiendan como opciones para tratar la AR, solo si la enfermedad es grave, (DAS28 > 5.1), la enfermedad no ha respondido a la terapia intensiva con una combinación de FARMEc y las compañías proporcionan el descuento acordado en sus esquemas de acceso de pacientes.
- ADA, ETA, CTZ o TZC se pueden usar como monoterapia para personas que no pueden tomar MTX porque está contraindicado o debido a la intolerancia, cuando se cumplen los criterios anteriores.
- Se recomienda continuar el tratamiento solo si hay una respuesta moderada medida con los criterios de EULAR a los 6 meses después de comenzar la terapia.
- Después de la respuesta inicial dentro de los 6 meses, retire el tratamiento si no se mantiene una respuesta EULAR moderada.
- Comience el tratamiento con el medicamento menos costoso (teniendo en cuenta los costos de administración, la dosis necesaria y el precio del producto por dosis). Es posible que esto deba variar para algunas personas debido a las diferencias en el modo de administración y los programas de tratamiento.

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 (18)

- La terapia con FARMES debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico de AR.
Recomendación: 1a, calidad de evidencia A
- El tratamiento debe estar dirigido a alcanzar un objetivo de remisión sostenida o baja actividad de la enfermedad en cada paciente
Recomendación: 1a, calidad de evidencia A
- El monitoreo debe ser frecuente en la enfermedad activa (cada 1 a 3 meses); si no hay mejoría a más tardar 3 meses después del inicio del tratamiento o si no se ha alcanzado el objetivo a los 6 meses, se debe ajustar la terapia
Recomendación: 2b
- MTX debería ser parte de la primera estrategia de tratamiento
Recomendación: 1a, calidad de evidencia A
- En pacientes con una contraindicación a MTX (o intolerancia temprana), LEF o la SFZ deben considerarse como parte de la (primera) estrategia de tratamiento
Recomendación: 1a, calidad de evidencia A
- Los glucocorticoides a corto plazo deben considerarse cuando se inician o cambian los FARMES, en diferentes regímenes de dosis y vías de administración, pero deben reducirse lo más rápidamente posible clínicamente.
Recomendación: 1a, calidad de evidencia A
- Si el objetivo del tratamiento no se logra con la primera estrategia de FARMES, en ausencia de factores de mal pronóstico, se deben considerar otros FARMES.
Recomendación: 5, calidad de evidencia D
- Si no se logra el objetivo del tratamiento con la primera estrategia de FARMES, cuando se presentan factores de mal pronóstico, se debe considerar la adición de un FARME biológico (ADA, CTZ, ETA, GOL, IFX, ABA, rituximab, tocilizumab, sarilumab y/o sirukumab o biosimilares aprobados) o un FARME sintético dirigido (inhibidores JAK aprobados)
Recomendación: 1b, calidad de evidencia A
- La práctica actual sería iniciar un FARME biológico.
Recomendación: 5, calidad de evidencia D
- Los FARMES biológicos o sintético dirigido deben combinarse con un FARMES. En pacientes que no pueden usar un FARMES como co-medicación, los inhibidores de la vía de IL-6 y los FARMES sintéticos dirigidos pueden tener algunas ventajas en comparación con otros FARMES biológicos.
Recomendación: 1a, calidad de evidencia A (FARMES biológicos); 1b, calidad de evidencia A (FARMES sintético dirigidos)

*Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2019*

- Si un FARMES biológico o sintético dirigido ha fallado, se debe considerar el tratamiento con otro FARMES biológico o sintético dirigido; si un tratamiento con inhibidores de TNF ha fallado, los pacientes pueden recibir otro inhibidor de TNF o un agente con otro modo de acción.

Recomendación: 1a, calidad de evidencia A (FARMES biológicos); 5, calidad de evidencia D (FARMES sintético dirigidos)

- Si un paciente está en remisión persistente después de tener glucocorticoides reducidos, se puede considerar disminuir los FARMES biológicos, especialmente si este tratamiento se combina con un FARME convencional.

Recomendación: 2b, calidad de evidencia B

- Si un paciente se encuentra en remisión persistente, se podría considerar la reducción gradual del FARME convencional

Recomendación: 4, calidad de evidencia C

Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y daño
A	1a	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria
	1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho
	1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados
B	2a	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad
	2b	Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)
	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud
	3a	RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad
	3b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos, cohortes, y casos y controles de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso

Grados de Recomendación

A	Consistente en estudios de nivel 1
B	Consistente en estudios de nivel 2 o 3, o extrapolación de estudios de nivel 1
C	estudios de nivel 4 o extrapolación de estudios de nivel 2 o 3
D	Evidencia de nivel 5 o estudios inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel

Recomendaciones para pacientes con AR establecida

- Si la actividad de la enfermedad es baja, en pacientes que nunca han tomado un FARME, se recomienda usar monoterapia con FARME (prefiriendo MTX) sobre un inhibidor TNF.

Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja

- Si la actividad de la enfermedad es moderada o alta en pacientes que nunca han tomado un FARME:
 - Use monoterapia con FARME (prefiriendo MTX) sobre tofacitinib

Recomendación condicional, calidad de evidencia alta

- Use monoterapia con FARME (prefiriendo MTX) sobre terapia con FARME combinada.

Recomendación condicional, calidad de evidencia moderada

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar de la monoterapia con FARME, use combinación con FARME tradicionales o añada un inhibidor TNF o un biológico no TNF o tofacitinib (todas las elecciones con o sin MTX sin un orden particular de preferencia), en vez de continuar con monoterapia con FARME solamente.

Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada a muy baja

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar de la terapia con inhibidores TNF en pacientes que actualmente no tienen un FARME, añada uno o dos FARME a la terapia con inhibidores TNF en vez de continuar con inhibidores TNF solamente.

Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar del uso de un inhibidor TNF solo:
 - Use un biológico no TNF con o sin metotrexato, sobre otro inhibidor TNF con o sin MTX.

Recomendación condicional, calidad de evidencia baja o muy baja

- Use un biológico no TNF con o sin MTX, sobre tofacitinib con o sin metotrexato.

Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar de un biológico no TNF solo, use otro biológico no TNF con o sin MTX, sobre tofacitinib con o sin MTX

Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar del uso secuencial múltiple (más de dos) inhibidores TNF, primero use un biológico no TNF con o sin MTX sobre otro inhibidor TNF o tofacitinib (con o sin MTX)

Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja

*Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2019*

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar de la terapia con múltiples TNF, use tofacitinib con o sin metotrexato sobre otro inhibidor TNF con o sin MTX, si el uso de un biológico no TNF no es una opción.

Recomendación condicional, calidad de evidencia baja

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar de usar al menos un inhibidor TNF y al menos un biológico no TNF:
 - Primero use otro biológico TNF con o sin MTX sobre tofacitinib.

Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta, use tofacitinib con o sin MTX sobre otro inhibidor TNF.

Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar del uso de FARME, inhibidor TNF o biológico no TNF, añada una terapia de corto plazo con glucocorticoides de baja dosis

Recomendación condicional, calidad de evidencia muy moderada a alta

- Si la enfermedad se exacerba en pacientes con FARME, inhibidor TNF o biológico no TNF, añada un régimen de corto plazo de glucocorticoides en la menor dosis posible y en el menor tiempo de duración posible.

Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja

- Si el paciente se encuentre en remisión:

- Disminuya la terapia con FARME

Recomendación condicional, calidad de evidencia baja

- Disminuya la terapia con inhibidor TNF, biológico no TNF o tofacitinib.

Recomendación condicional, calidad de evidencia moderada a muy baja

- Si la actividad de la enfermedad es baja

- Continúe terapia con FARME

Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada

- Continúe terapia con inhibidor TNF, biológico no TNF o tofacitinib en lugar de discontinuar la medicación respectiva

Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta a muy baja

- Si la enfermedad del paciente se encuentra en remisión, no discontinúe todas las terapias

Recomendación fuerte, calidad de evidencia muy baja

Niveles de recomendación

	Recomendación fuerte	Recomendación condicional
Pacientes	La mayoría de personas en su situación quisiera el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo quisiera	Más del 50% de personas en su situación quisiera el curso de acción recomendado pero muchas no lo querrían
Clínicos	La mayoría de pacientes deben recibir el curso de acción recomendado	Estar preparado para ayudar a los pacientes a tomar una decisión que sea consistente con sus propios valores
Tomadores de decisión	Las recomendaciones pueden ser adaptadas como políticas en la mayoría de casos	Es necesario un debate sustancial y la participación de los interesados.

Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide.

MSPS, Colombia, 2014 (38)

- La terapia con FARME biológico se indica en pacientes con AR temprana o establecida con actividad moderada-alta con falla terapéutica, falta de tolerancia o cuando este contraindicada la combinación de 2 o más FARMES sintéticos convencionales (habiendo usado MTX).

Punto de buena práctica

- Se sugiere el uso de ADA a dosis de 40mg subcutáneo cada 2 semanas para el tratamiento de los pacientes con AR.

Débil a favor, calidad de evidencia muy baja

- Se sugiere el uso subcutáneo de CTZ a dosis de 200 mg cada 2 semanas o a dosis de 400 mg cada 4 semanas en pacientes con AR.

Débil a favor, calidad de evidencia moderada

- Se sugiere el uso subcutáneo de ETA a dosis de 25 mg 2 veces por semana o de 50 mg/semana para el tratamiento de los pacientes con AR.

Débil a favor, calidad de evidencia muy baja

- Se sugiere el uso de GOL a dosis de 50 mg subcutáneo cada 4 semanas para el tratamiento de los pacientes con AR.

Débil a favor, calidad de evidencia moderada

- Se sugiere el uso de abatacept endovenoso cada cuatro semanas a dosis de 500mg en pacientes con menos de 60Kg de peso, a dosis de 750mg en pacientes con 60 a 100kg de peso o a dosis de 1000mg en pacientes con peso mayor a 100Kg, para el tratamiento de los pacientes con AR.

Débil a favor, calidad de evidencia muy baja

- Se sugiere el uso de rituximab endovenoso a dosis de 1000 mg los días 0 y 15 para el tratamiento de los pacientes con AR.

Débil a favor, calidad de evidencia muy baja

- Se sugiere el uso de TCZ endovenoso a dosis de 8mg/kg cada 4 semanas para el tratamiento de los pacientes con AR.

Débil a favor, calidad de evidencia muy baja

- No se recomienda el uso de anakinra para el tratamiento de los pacientes con AR.

Fuerte en contra, calidad de evidencia muy baja

*Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2019*

- Se sugiere en pacientes con falla terapéutica a FARME biológico tipo anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF-), sean modificados a cualquier otro FARME biológico o FARME sintético contra dianas específicas.

Débil a favor, calidad de evidencia baja

- Se sugiere el uso de tofacitinib en adultos con AR con fallo terapéutico a terapia combinada de FARMES o terapia biológica.

Fuerte en contra, calidad de evidencia muy baja

Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Nivel de evidencia	Definición
Alta	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja	Cualquier resultado estimado es muy incierto

Fuerza de la Recomendación	Significado
Fuerte a Favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Débil a Favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Débil en Contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte en Contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Punto de Buena Práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del Grupo Desarrollador de la Guía.

Guía Clínica AUGE Artritis Reumatoide. Chile, 2014 (37)

- Se recomienda la utilización de agentes biológicos (IFX, ETA, ADA, GOL, CTZ, TCZ, ABA, RTX, TFC) en aquellos pacientes con mala respuesta clínica o intolerancia al uso adecuado en dosis y tiempo de al menos dos FARMES (uno de ellos debe ser MTX o LEF)

Recomendación A

- En caso de pacientes que presenten factores de mal pronóstico, se recomienda la utilización de agentes biológicos en aquellos con mala respuesta clínica o intolerancia al uso adecuado en dosis y tiempo de un FARMES

Recomendación C

Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Nivel de evidencia	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, Meta-análisis, Ensayos aleatorizados, Informes de evaluación de tecnologías sanitarias
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos

Grado de Recomendación	Descripción
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad. En intervenciones, Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados Revisiones sistemáticas; Informes de evaluación de tecnologías sanitarias; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con Gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.
B	Recomendada basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasi-experimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con Gold estándar pero con limitaciones metodológicas
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios descriptivos, series de casos, reportes de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin Gold estándar
BP	Recomendaciones basadas en la experiencia y práctica del grupo de expertos
I	Información insuficiente Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica

- Los pacientes deben ser informados sobre los beneficios y riesgos de la utilización de terapia biológica.

Recomendación D (Shekelle)

- Cuando se prevé un curso especialmente incapacitante por las características de la enfermedad, del paciente o de la actividad laboral de éste, puede estar indicada la terapia combinada de inicio con metotrexato (MTX) y un agente anti-TNF con el objetivo de inducir una rápida remisión e intentar retirar el agente anti-TNF y mantener la remisión de la enfermedad con MTX en monoterapia.

Recomendación D (Oxford)

- Se recomienda terapia biológica en pacientes con falla al menos a la combinación de dos FARME (MTX, leflunomida, hidroxicloroquina o sulfasalazina).

Recomendación D (Shekelle)

- En pacientes que logran remisión clínica y biológica prolongada se recomienda evaluar la reducción del FARME y del anti-TNF.

Recomendación C (Shekelle)

- Teniendo en cuenta su elevado costo, los agentes biológicos deben ser considerados como drogas de primera elección únicamente en aquellos pacientes que presentan contraindicación formal a FARME.

Recomendación A (Cook DL & Sacket DL)

- En casos particulares, se puede utilizar terapia biológica de forma inicial, particularmente en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico y rápida progresión de la enfermedad.

Recomendación B (Shekelle)

- La combinación simultánea de agentes biológicos está contraindicada en la actualidad

Recomendación D (Shekelle)

- El antecedente de un tumor sólido maligno en los cinco años precedentes contraindica la utilización de agentes anti-TNF.

Recomendación D (Oxford)

- Se deben identificar estados comórbidos que contraindiquen el inicio de terapia biológica, entre ellos infecciones activas y recurrentes, así como neoplasias.

Recomendación D (Shekelle)

- Previo al inicio de la terapia biológica, solicitar: radiografía de tórax, PPD (anti-TNF), serología para virus de la hepatitis B y C, así como cuantificación de inmunoglobulinas (particularmente con rituximab).

Recomendación D (Shekelle)

- La terapia biológica no debe ser utilizada en mujeres embarazadas, en la lactancia y en pacientes con hipersensibilidad grave conocida al agente en particular

Recomendación D (Shekelle)

- En los pacientes con antecedentes familiares de linfoma, se debe valorar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio antes de decidir el uso de un antagonista del TNF.

Recomendación D (Oxford)

- El tratamiento con anti-TNF debe continuar solo si se logra una respuesta adecuada a los seis meses de iniciado el tratamiento.

Recomendación C (Cook DL & Sacket DL)

- Cuando se suspende al primer anti-TNF por evento adverso, se puede considerar un segundo anti-TNF.

Recomendación C (Shekelle)

Escalas de gradación de calidad y fuerza de las recomendaciones

a) Escala modificada de Shekelle

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasi-experimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría II, III

b) Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y daño
A	1a	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria
	1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho
	1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados
B	2a	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad
	2b	Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)
	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud
	3a	RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad
	3b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos, cohortes, y casos y controles de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso

c) Cook DL & Sacket DL

Nivel de evidencia		Grado de recomendación	
I	ECA con “n” poblacional lo suficientemente importante como para ser: 1) Positivo, con bajo riesgo de conclusiones falso-positiva 2) Negativo, con bajo riesgo de conclusiones falso-negativas Meta-análisis	A	Hay buena evidencia (nivel I) que apoya la inclusión de la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes
II	ECA con “n” poblacional bajo que pueden mostrar: 1) Tendencias positivas que no son significativas con alto riesgo de conclusiones falso-positivas. 2) Ninguna tendencia pero alta chance de conclusiones falso-negativas	B	Hay evidencia regular (niveles II y III) para emitir la recomendación
III	EC no aleatorizados pero adecuados en otros aspectos Estudios experimentales preferentemente de diferentes centros	C	Hay pobre evidencia (niveles IV y V) para emitir la recomendación
IV	Estudios con controles históricos Estudios de series de casos	D	Hay evidencia regular (niveles II y III) que recomienda NO incluir la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes
V	Opinión de autoridades reconocidas, basadas en la experiencia no cuantificada Informe de grupos de expertos	E	Hay evidencia buena que recomienda NO incluir la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes

ANEXO 08

*Etanercept para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2019*

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (27)

Ítem	Descripción del ítem	Simpson <i>et al.</i> (2019) (30)	Singh <i>et al.</i> (2016) (31)
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si
2	¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	Si parcial	Si
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	No
4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Si	Si
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si
7	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si parcial	Si
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si	Si
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No
11	Si se realizó un meta-análisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si	Si
12	Si se realizó el meta-análisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si
13	¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si
15	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Si	Si
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si
17	Debilidades críticas	0	0
18	Debilidades no críticas	2	2
19	Nivel de confianza	Media	Media

Nota: Los ítems en negritas corresponden a dominios críticos.

ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (27)

Ítem	Descripción del ítem	Hazlewood <i>et al.</i> (2016) (32)	Orme <i>et al.</i> (2012) (33)
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si
2	¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	Si	Si parcial
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	Si	No
4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Si	Si
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	No
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	No
7	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si parcial	Si parcial
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si	Si
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No
11	Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si	Si
12	Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si
13	¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si
15	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Si	Si
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si
17	Debilidades críticas	0	0
18	Debilidades no críticas	1	4
19	Nivel de confianza	Alta	Media

Nota: Los ítems en negritas corresponden a dominios críticos.

ANEXO 8b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (29)

Dominio	Ítems	SER, España 2019 (34)	NICE, Reino Unido, 2018 (35)	EULAR, 2016 (18)	ACR, 2015 (36)	MINSAL, Chile 2014 (37)	MSPS, Colombia 2014 (38)	CENETEC, México 2011 (39)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7	6	6	6	7	7
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	6	6	6	6	6	5
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	6	7	6	5	7	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	95,2	85,7	81,0	90,5	90,5	85,7
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	5	7	6	5	6	6	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	4	6	4	4	5	6	4
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6	7	5	5	6	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	71,4	95,2	71,4	66,7	81,0	85,7	76,2
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	6	6	6	5	7	7
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5	6	5	6	5	6	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	5	6	6	6	5	6	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4	6	5	6	5	6	5
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6	6	6	6	6	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	6	6	5	5	6	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	5	4	4	4	6	5	6
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4	5	4	5	5	6	5
Puntaje promedio del dominio (%)	75,0	80,4	75,0	78,6	75,0	85,7	83,9	

Continúa en la siguiente página (...)

Dominio	Ítems	SER, España 2019 (34)	NICE, Reino Unido, 2018 (35)	EULAR, 2016 (18)	ACR, 2015 (36)	MINSAL, Chile 2014 (37)	MSPS, Colombia 2014 (38)	CENETEC, México 2011 (39)
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	6	6	6	6	6	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6	6	6	5	6	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7	6	6	6	6	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	90,5	85,7	85,7	85,7	81,0	85,7	85,7
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	5	6	4	4	4	6	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	6	6	6	6	5	6	5
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	5	6	4	4	4	6	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	6	4	4	4	4	6	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	78,6	78,6	64,3	64,3	60,7	85,7	64,3
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7	6	5	5	6	6	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6	6	4	5	5	6	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	92,9	85,7	64,3	71,4	78,6	85,7	78,6
Valoración global de la GPC		6	6	6	6	6	6	6
Promedio global (%)		82,3	86,8	74,4	74,6	77,8	86,5	79,1