



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOFACITINIB Y ABATACEPT EN COMPARACIÓN A ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA MODERADA A SEVERA CON FALLA A ANTI-TNF Y ANTI-CD20

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Marzo, 2018



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de tofacitinib y abatacept en comparación a adalimumab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa con falla a anti-TNF y anti-CD20. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

AR	Artritis reumatoidea
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
DMARDs	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
GPC	Guías de práctica clínica
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire–Disability Index
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ITT	Intention to treat
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NWM	Network meta-analysis
QALY	Quality-adjusted life-year
RS	Revisión Sistemática

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	7
A. ANTECEDENTES	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	9
III. METODOLOGÍA	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	11
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	11
IV. RESULTADOS	12
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	14
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	14
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	17
iii. ESTUDIOS PRIMARIOS	21
V. DISCUSIÓN	26
VI. CONCLUSIONES	30
VII. RECOMENDACIONES	32
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
IX. ANEXO N°1: CONDICIONES DE USO	35

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo del tratamiento de la artritis reumatoide (AR) de inducir y mantener la remisión clínica para limitar la progresión del deterioro de las articulaciones, no es posible lograrlo con un solo tratamiento. El manejo clínico de esta enfermedad requiere disponer de varias opciones terapéuticas debido a su curso clínico crónico con actividad de enfermedad fluctuante y eventuales fallas a los tratamientos instaurados.
- En la institución se encuentran disponibles dos anti-TNF y rituximab para el manejo progresivo de los pacientes con AR activa. Sin embargo, algunos pacientes no responderán a estos tratamientos o eventualmente perderán la respuesta inicial, es por ello que se requiere evaluar otras opciones terapéuticas para estos pacientes.
- El presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de tofacitinib y abatacept en comparación a adalimumab en el tratamiento de pacientes con AR moderada a severa que fallan a anti-TNF y anti-CD20. La elección de adalimumab como comparador incluyen su disponibilidad en la institución, su uso en otras condiciones inflamatorias crónicas con y sin compromiso articular, estar recomendado por todas las guías para el manejo de la artritis reumatoide y contar con mayor experiencia de uso clínico.
- Las guías de práctica clínica (GPC) consultadas no contienen recomendaciones específicas para los pacientes con AR que han fallado a un fármaco modificador de la artritis reumatoide (DMARDs, por sus siglas en inglés) convencional, un anti-TNF y un anti-CD20 (i.e. un convencional y dos biológicos). En general, las guías presentan recomendaciones de tratamiento homogéneas y claras hasta la falla de un DMARD convencional y un DMARD biológico, para quienes se recomienda usar un biológico del mismo o diferente mecanismo de acción.
- Respecto a las nuevas tecnologías propuestas, la evaluación de tecnología sanitaria (ETS) del Instituto Nacional de Excelencia para la Salud y los Cuidados (NICE, por sus siglas en inglés) hace una recomendación condicionada a la aplicación del descuento acordado de manera confidencial, para el uso de tofacitinib en pacientes que han fallado al menos a un DMARD biológico y no puede recibir rituximab. La ETS de Francia concluyó que, aunque tofacitinib probablemente tenga un impacto, este sea pequeño debido a que existen otras opciones con las que no ha sido comparado y la preocupación por sus efectos tóxicos a largo plazo que incluyen riesgos de efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales y neoplasias malignas. En el caso de abatacept, NICE

recomienda el uso en pacientes que han fallado al menos con un biológico anti-TNF, al igual que otros biológicos anti-TNF (adalimumab, infliximab y etanercept), y solamente si el paciente no podía recibir rituximab debido a un evento adverso u otra contraindicación.

- No existen ensayos que hayan comparado directamente las nuevas tecnologías propuestas con adalimumab. Los ensayos identificados sobre abatacept y tofacitinib presentan problemas relacionados con las características de la población estudiada, los tiempos de evaluación y perfil de toxicidad a largo plazo. Abatacept solo ha sido estudiado en pacientes que fallaron a un solo anti-TNF por lo que su posición de recomendación es la misma que el grupo de anti-TNF. Tofacitinib mantuvo los grupos aleatorizados solo hasta el tercer mes, cuando la práctica habitual es evaluar la respuesta al sexto mes, teniendo que incurrir en métodos de imputación para calcular los efectos a mayor plazo, práctica que disminuye la confianza en los resultados. Además, existe aún preocupación por mayores riesgos cardiovasculares, gastrointestinales y cancerígenos.
- En la actualidad, no es posible establecer una jerarquía preferencial dentro de los medicamentos biológicos propuestos en vista de la ausencia de datos comparativos de eficacia y/o tolerancia. Sin embargo, existe evidencia que muestra que tofacitinib o abatacept son similares a adalimumab en pacientes con falla previa a metotrexate. Aunque se trata de evidencia indirecta, cabe señalar que, de acuerdo con las recomendaciones la preferencia es usar un anti-TNF como segunda y tercera línea (después de un DMARD convencional), debido a la experiencia clínica y el seguimiento de 15 años y la excelente eficacia estructural de esta clase terapéutica.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI aprueba el uso de adalimumab en combinación con metotrexate en pacientes con artritis reumatoides activa moderada a severa que han fallado a anti-TNF y un anti-CD20; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante la farmacovigilancia activa, la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo y a un análisis farmacoeconómico.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación múltiple de abatacept, tofacitinib y adalimumab para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa con falla a anti-TNF y anti-CD20. Se realiza la evaluación de abatacept a solicitud del Dr. Manuel Francisco Ugarte Gil, médico reumatólogo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – Red Prestacional Almenara, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico abatacept no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Prestacional Almenara

P	Pacientes con artritis reumatoide refractaria a Anti-TNF (infliximab y etanercept) y a rituximab
I	Abatacept 500 mg EV c/ dos semanas por un mes; luego 500 mg EV mensual
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	DAS 28 < 2,6 PCR < 10 NAT/NAD < 0 = 1

Adicionalmente, se recibió la solicitud enviada por el médico reumatólogo Manuel Ugarte Gil del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, quien en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de reconsideración del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 006-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, en el cual se evalúa la eficacia y seguridad del uso de tofacitinib en la población de pacientes con AR refractaria a anti-TNF y anti-CD20 (i.e. rituximab). Por este motivo se vio la necesidad de evaluar ambos productos farmacéuticos (abatacept y tofacitinib) en un solo dictamen, teniendo en consideración que la población es la misma para los medicamentos involucrados.

Luego de la revisión del expediente y la solicitud de reconsideración, durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de las preguntas PICO originales para satisfacer la necesidad del caso de los pacientes que inspiraron la solicitud y las de otros

pacientes con la misma condición clínica. En este contexto, se agregó la evaluación de adalimumab como una alternativa de tratamiento en la población mencionada por su disponibilidad en la institución, su uso en otras condiciones inflamatorias crónicas, estar recomendado por todas las guías para el manejo de la artritis reumatoide y contar con mayor experiencia de uso clínico. La pregunta PICO ajustada además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Pacientes con artritis reumatoide moderada a severa con falla a anti-TNF y anti-CD20
I	Abatacept Tofacitinib Adalimumab
C	Placebo Mejor terapia de soporte
O	Clinimetria: ACR, DAS28 Funcionalidad: HAQ-DI Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

El objetivo del tratamiento de la artritis reumatoide (AR) es inducir y mantener la remisión clínica y limitar la progresión de deterioro de la articulación de este modo subsiguiente discapacidad. De acuerdo con las recomendaciones de las actuales guías de práctica clínica, la gestión se basa en la prescripción temprana (precocidad es fundamental para el éxito del tratamiento) de un tratamiento básico para inducir la remisión clínico y biológico.

En general, las recomendaciones indican que el paciente debe empezar el tratamiento con un DMARDs tan pronto después de realizado el diagnóstico de AR. El objetivo del tratamiento es lograr la remisión sostenida o disminuir la actividad de la enfermedad en cada paciente. El Metotrexate debe ser parte de la primera estrategia de tratamiento. Un curso corto de glucocorticoides debe ser considerados cuando se inicia tratamiento o se cambia de DMARDs convencional, y debe ser rápidamente retirado de manera gradual.

Cuando el paciente no responda o la respuesta disminuya a esta primera línea de agentes, se recomienda usar biológicos, dentro de ellos, los biológicos anti-TNF que son los preferidos por tener mayor experiencia de uso. En caso de falla a un primer biológico, se recomienda usar otro biológico con el mismo u otro mecanismo de acción. Por lo

tanto, los pacientes que fracasan con un primer anti-TNF pueden recibir un segundo anti-TNF o un biológico basado en otro modo de acción.

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica cuyo curso clínico requiere el uso de agentes terapéuticos consecutivos. La historia natural de estos pacientes es presentar una respuesta inicial a un medicamento para luego disminuirse (falla secundaria), o fallar desde el principio (falla primaria), es por ello que se requiere disponer de opciones terapéuticas para su manejo.

Los pacientes con AR atendidos en EsSalud tienen disponibles varios agentes biológicos incluyendo dos anti-TNF (infliximab y etanercept) y un anti-CD20 (rituximab). Sin embargo, una proporción de los pacientes fallará consecutivamente a estos tres agentes biológicos y requerirá de un cuarto agente terapéutico disponible. Actualmente, no se dispone de otro medicamento en la institución para el manejo de este tipo de pacientes. Es por ello, que el objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de tofacitinib (anti-JAK) y abatacept (estimulador de células T) versus adalimumab (anti-TNF) en el tratamiento de pacientes con AR activa moderada a severa que fallan a anti-TNF y anti-CD20.

Los datos de eficacia y seguridad de tofacitinib y abatacept, dos medicamentos fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud, serán contrastadas con los de adalimumab. La elección de adalimumab como comparador incluyen su disponibilidad en la institución, su uso en otras condiciones inflamatorias crónicas con y sin compromiso articular, estar recomendado por todas las guías para el manejo de la artritis reumatoide y contar con mayor experiencia de uso clínico.

Adalimumab cuenta con aprobación de uso para varias condiciones inflamatorias crónicas con o sin afectación de las articulaciones. Este medicamento ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con artritis psoriásica que han fallado a tratamiento con DMARDS convencionales, etanercept e infliximab (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 044-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017). Otra indicación es el tratamiento de pacientes con espondilitis anquilosante con falla a dos anti-TNF (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 088-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016). Otras enfermedades en las que es utilizado adalimumab son la enfermedad de Crohn, uveítis no infecciosa y psoriasis.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Adalimumab: es un anticuerpo recombinante monoclonal que neutraliza las funciones biológicas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) mediante la unión a sus receptores en la membrana celular.

Considerado la dosis de 40 mg vía sub cutánea cada dos semanas y el costo de adquisición de una ampolla de 40 mg es de S/ 2,109.23, el tratamiento con adalimumab de seis meses asciende aproximadamente a S/ 27,417.99 por paciente.

Abatacept: (Orencia, Bristol-Myers Squibb) es un modulador selectivo de la coestimulación de los linfocitos T, que bloquea una señal clave coestimuladora requerida para la activación de los linfocitos T.

Considerando la dosis intravenosa según peso del paciente (500 mg para <60 kg y 750 si pesa de 60-100 kg), administrados en la semana 0, 2 y 4 semana como dosis de carga, y posteriormente; y el costo de adquisición de un vial de 250 mg de abatacept de polvo liofilizado inyectable es de S/ 1,654.89; el costo total del tratamiento varía entre S/ 26,478.24 y S/ 39,717.36 por paciente.

Tofacitinib: es una molécula sintética que inhibe las enzimas Janus quinasa 1 (JAK1) y Janus quinasa 3 (JAK3). La acción de tofacitinib interfiere con la vía de señalización JAK-STAT, la cual transmite la información del medio extracelular hacia el núcleo para la transcripción de genes relacionados a la respuesta inflamatoria.

En el Perú, según la página del observatorio de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú (DIGEMID), el precio de xeljanz, tableta de 5 mg es de S/ 91.86 soles. Para la dosis solicitada de dos tabletas diarias de 5 mg, el costo del tratamiento con tofacitinib por seis meses asciende aproximadamente a S/ 33,437.04 por paciente.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) se negó en el 2013 autorizar la comercialización de tofacitinib debido a las preocupaciones e incertidumbres en términos de tolerancia en relación con la frecuencia de eventos adversos graves, como infecciones, cánceres, linfomas, perforaciones gastrointestinales. Posteriormente, autorizó su comercialización porque consideró que los datos adicionales proporcionados por el laboratorio en 2016 permitieron caracterizar mejor el perfil de seguridad de tofacitinib.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad comparativa entre abatacept, tofacitinib y adalimumab para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (AR) moderada a severa con falla a un anti-TNF y un anti-CD20. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline) y *Health Systems Evidence*. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *the Scottish Medicines Consortium* (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

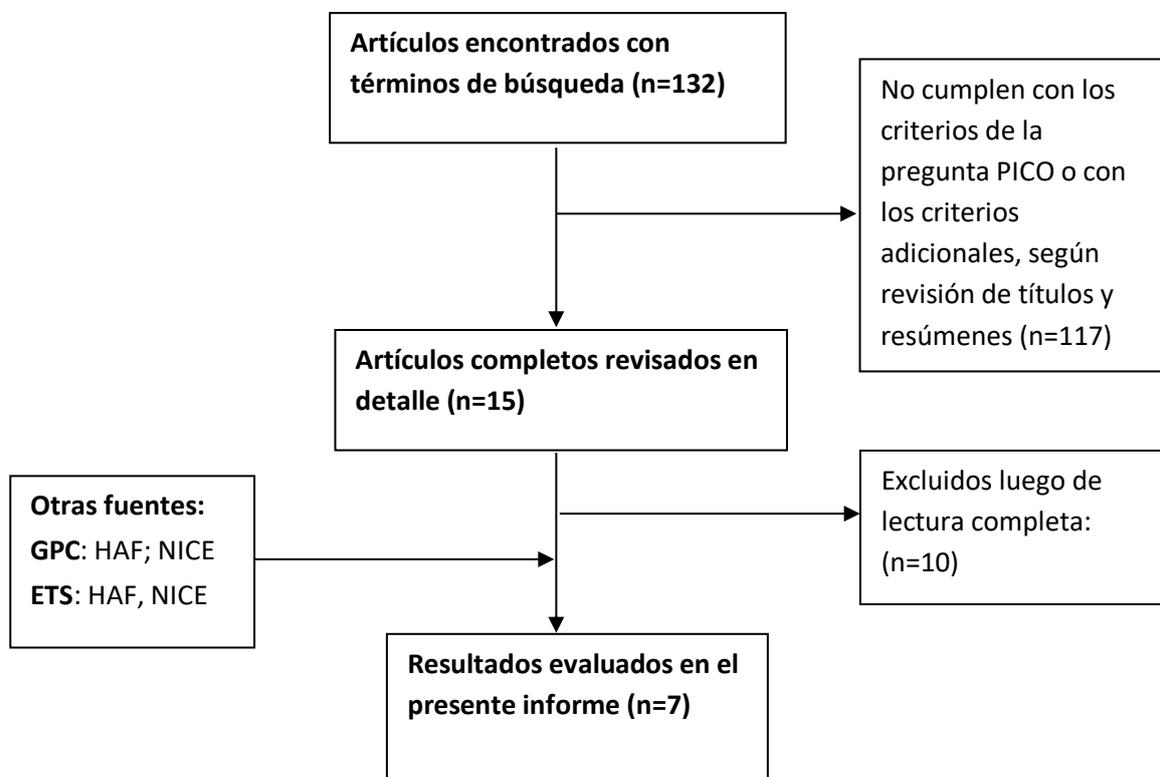
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- **Tofacitinib:** "tasocitinib", "tofacitinib citrate", "Xeljanz", "CP 690,550".
- **Adalimumab:** "adalimumab", "Antibody, D2E7", "Humira".
- **Abatacept:** "abatacept", "orencia", "LEA29Y", "BMS224818", "Belatacept", "CTLA-4-Ig".
- **Artritis reumatoidea:** "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh], "arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]).

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica respecto a la eficacia clínica relativa y perfil de toxicidad entre el uso de abatacept, tofacitinib y adalimumab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa con falla a anti-TNF y anti-CD20.

Guías de práctica clínica

Documentos incluidos

- EULAR -2016 recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update.
- Sociedad Francesa de Reumatología – 2014. “Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde
- ACR 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Documentos incluidos

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis” – Technology appraisal guidance Published: 11 October 2017.
- Haute Autorité de Sante – 2017 Commission de la Transparence Tofacitinib.

Estudios primarios

Documentos incluidos

- Burmester - 2013 “Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial”.
- Genovese et al 2005 - Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor α Inhibition (estudio ATTAIN).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

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

Esta guía recomienda que el paciente debe empezar el tratamiento con un DMARDs lo más pronto posible, con el objetivo de lograr la remisión sostenida o disminuir la actividad de la enfermedad. La repuesta debe ser evaluada frecuentemente, entre uno y tres meses; si no hay mejora hasta los tres meses de haber iniciado el tratamiento o no se ha conseguido el objetivo a los seis meses, se debe ajustar el tratamiento.

El medicamento a ser utilizado como primera estrategia es el metotrexate. Si no se logra el objetivo del tratamiento con el primer DMARDs convencional y si el paciente no tiene pobres factores de pronóstico se debe considerar el uso de otros DMARDs convencionales. En cambio, si el paciente tiene pobres factores de pronóstico, se recomienda considerar agregar un agente biológico como un anti-TNF.

En caso de falla a un DMARDs biológico (bDMARD) esta guía recomienda considerar usar otro bDMARD; si la terapia con un anti-TNF ha fallado, los pacientes pueden recibir otro anti-TNF o un agente con otro mecanismo de acción.

Una recomendación similar se presentó en 2013 en el que después de la falla de un primer bDMARD, los pacientes debían ser tratados con otro bDMARD; si fallaba la terapia con un primer anti-TNF, los pacientes podían recibir otro anti-TNF o un agente biológico con diferente mecanismo de acción. En esta guía se menciona que no existe diferencia en la respuesta a un segundo anti-TNF entre los pacientes con falla primaria (sin respuesta) o falla secundaria (pérdida en el tiempo de una respuesta inicial) a un primer anti-TNF (Smolen 2016).

Respecto al uso de los tsDMARDs, (DMARDS dirigidos) o inhibidores-Jak como tofacitinib y baricitinib, los elaboradores de esta guía recomendaron su uso cuando el paciente no ha respondido a un agente convencional (cDMARDs) y tiene pobres factores de pronóstico. Asimismo, los cDMARDs están recomendados si el paciente falla a un bDMARDs. Sin embargo, los anti-TNF tuvieron preferencia sobre los anti-Jak debido a la disponibilidad de información de mayor plazo procedente de registros que el segundo no tiene.

Para la población de interés de este dictamen no existe una recomendación. En esta última versión de la guía EULAR, las recomendaciones abarcaron solo a pacientes con falla a un convencional y un biológico, para quienes, el grupo elaborador recomienda usar otro biológico con el mismo u otro mecanismo de acción. Esta recomendación estaba basada en datos procedentes de ECA, incluyendo el metaanálisis publicado por Schoels et al., (Schoels 2012) y en el hecho de que en contraste con los datos

precedentes de registros, lo cuales podrían estar afectados por una variedad de confusores, varios estudios nuevos prospectivos sugirieron que no había diferencia entre estos dos enfoques terapéuticos, es decir usar otro biológico con el mismo mecanismo u otro mecanismo de acción (Torrente-Segarra 2016 y manders 2015).

Sociedad Francesa de Reumatología – 2014. “Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde”

Esta guía coincide con la recomendación de la guía EULAR 2016 para pacientes que han fallado a un DMARD convencional y tienen factores de mal pronóstico (daño estructural, alta actividad clínica y/o biológica, alto nivel de autoanticuerpos del factor reumatoideo). La recomendación general es usar un bDMARD. En este grupo se encuentran los anti-TNF, los anti-interleucina-6 (tocilizumab) y un modulador de co-estimulación de linfocitos T (abatacept). Todos estos medicamentos biológicos han demostrado eficacia sintomática y estructural en pacientes con AR resistentes a metotrexate (MTX). Sin embargo, el grupo elaborador de la guía no pudo proponer una opción dentro de estos tratamientos dada su similitud de eficacia y tolerancia, ilustrado por varios metaanálisis y algunos ensayos *head to head*. También, se manifestó en esta guía que actualmente se desconocen los factores predictivos que puedan guiar la elección del médico. Cabe señalar, que esta guía concuerda en que el medicamento biológico a ser utilizado primero es anti-TNF, debido a tener una experiencia clínica de 15 años y la excelente eficacia estructural de esta clase terapéutica.

Esta guía también es concordante con la guía EULAR 2016 en la recomendación para los pacientes que han fallado a un primer medicamento biológico. Después de un anti-TNF, el grupo elaborador de esta guía recomienda considerar cambiar a otro anti-TNF, abatacept, rituximab o tocilizumab. También especificaron que actualmente no existe información o argumento claro para favorecer un biológico en términos de eficacia, por lo que la elección del segundo biológico dependerá esencialmente de factores individuales del paciente como su historia y características clínicas, en conjunto con las características de la molécula (vía de administración, vida media y efectos secundarios).

Igualmente, este grupo estuvo de acuerdo en concluir que existe evidencia que refuta la sugerencia de que en pacientes con falla a un primer anti-TNF, el uso de un segundo anti-TNF sería menos eficaz que otro biológico con distinto mecanismo de acción. Esta afirmación se basó en los resultados de un estudio holandés que comparó un segundo anti-TNF con abatacept o rituximab que confirmó que no existe diferencia en la eficacia entre un segundo anti-TNF con abatacept, rituximab o tocilizumab (Manders 2013).

Al igual que la guía anterior, no se ha formulado una recomendación para la población de interés de este dictamen que comprende a los pacientes con falla a DMARDs convencionales, dos anti-TNF y un anti-CD20 (rituximab), es decir falla a tres biológicos.

Las recomendaciones de manejo abarcan a pacientes que han fallado a un DMARD convencional y a un agente biológico, que con frecuencia es un anti-TNF. Esta guía recomienda usar un segundo anti-TNF u otro biológico.

2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

El panel desarrollador de esta guía estaba interesado en saber cuál era el impacto de la terapia con tofacitinib vs otro biológico no anti-TNF con respecto a los síntomas o eventos adversos, de los pacientes con AR establecida y moderada o alta actividad, que habían fallado tanto a un anti-TNF y a un biológico no anti-TNF.

Como no se identificó ningún estudio que haya evaluado directamente la pregunta de la GPC, los desarrolladores de esta guía, decidieron formular una recomendación en base a consenso de expertos y considerar la información de dos estudios de muy baja calidad de la evidencia (Fleischmann et al 2012 y Van Vollenhoven et al 2012). En estos estudios no se incluyó a la población planteada en la pregunta PICO, pero los resultados de eficacia fueron similares entre tofacitinib y adalimumab.

A pesar de que estos estudios muestran semejanza en los desenlaces de actividad de enfermedad entre tofacitinib y adalimumab (un anti-TNF), el grupo desarrollador de esta guía recomendó usar primero otro biológico no anti-TNF (con o sin MTX) en vez de tofacitinib. Es comprensible cuando se justifica esta recomendación en base a que existe mayor experiencia clínica a largo plazo con biológicos no-TNF comparado con tofacitinib, pero no se entiende de dónde surge la preferencia de un biológico no anti-TNF cuando los estudios referenciados han comparado tofacitinib con adalimumab, un anti-TNF.

La recomendación que formula esta guía para los pacientes con AR que han fallado tanto a un biológico anti-TNF y no anti-TNF no guarda correspondencia con las referencias adjuntas, ya que los estudios mencionados compararon tofacitinib con adalimumab en pacientes que fallaron a metotrexate. Los autores de esta guía no han sustentado en que se basan para preferir un biológico no anti-TNF sobre un anti-TNF en estos pacientes.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis” – Technology appraisal guidance Published: 11 October 2017

Esta ETS ha emitido recomendaciones condicionales del uso de tofacitinib para pacientes con AR activa y severa (DAS 28>5.1), cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente a terapias previas. La recomendación de uso está condicionada a la provisión del descuento al precio del medicamento acordado de manera confidencial con el fabricante. Tofacitinib ha sido recomendado para dos poblaciones:

1. Tofacitinib (asociado con metotrexate o como monoterapia) está recomendado como una opción de tratamiento para la AR activa y severa en pacientes cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente a terapia intensiva con DMARDs convencionales. Esta recomendación se basó en que los evaluadores de NICE consideraron que existe evidencia clínica que muestra que tofacitinib más metotrexate no es peor en efectividad que el DMARD biológico adalimumab más DMARD convencional, en pacientes cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente a DMARDs convencionales.
2. Tofacitinib está recomendado cuando el paciente no ha respondido o no puede recibir otro DMARDs (incluyendo al menos un DMARDs biológico), solamente si el paciente no puede recibir rituximab. Esto quiere decir que según las evaluaciones previas por NICE, cuando un paciente ha fallado a por lo menos a un DMARDs biológico, el siguiente medicamento recomendado es rituximab, debido a haber resultado ser más costo-efectivo para el sistema de salud del Reino Unido.

Se consideró los datos del estudio ORAL Sync para evaluar la efectividad clínica de tofacitinib (TOF) en los pacientes cuya enfermedad había respondido inadecuadamente a DMARDs biológicos. En este estudio, se comparó tofacitinib 5 mg vía oral dos veces al día en combinación con al menos un DMARD convencional, con placebo más metotrexate. Este estudio será descrito en la sección de ensayos clínicos.

Una característica diferente en el estudio ORAL Sync es que los grupos permanecieron según la aleatorización hasta el tercer mes de tratamiento, luego del cual se permitió que los pacientes asignados a placebo o que no consiguieron respuesta recibieran tofacitinib. Se aplicaron dos métodos de ajuste para esta modificación, el primero (estimado 1) imputó el número de pacientes procedentes de los brazos de placebo cuya enfermedad no respondió a los tres meses (imputación no respondedora sin penalidad) y el segundo (estimado 2) imputó el número de pacientes procedentes del grupo placebo cuya condición no respondió a los tres meses y también a los pacientes de los brazos

de TOF cuya condición no respondió (imputación de no respondedor con penalidad). Debido a que menos pacientes del grupo placebo cuya condición no respondió a los tres meses desarrolló después una respuesta al sexto mes comparado con aquellos pacientes del brazo de TOF. El grupo evaluador de NICE acordó que el verdadero estimado del efecto se encontraba entre los dos estimados, pero más cercano al estimado 1.

Debido a que este estudio no recolectó la respuesta según EULAR, esta se derivó de las puntuaciones del DAS28 en los tres y seis meses. Los criterios de EULAR usaron el cambio individual en DAS28 y la puntuación absoluta de DAS28 para clasificar la respuesta EULAR en buena, moderada o nula.

Los resultados del estudio ORAL Sync aplicando los ajustes mencionados, mostraron un incremento estadísticamente significativo en la proporción de pacientes que alcanzaron ACR20 a los seis meses comparado con placebo (datos imputados) (52.7 % comparado con 31.2 %, $p < 0.001$) y el cambio respecto al valor basal, en las puntuaciones del índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI, por sus siglas en inglés) a los tres meses (-0.46 comparado con -0.21, $p < 0.01$) respectivamente. La proporción de pacientes que logró remisión según DAS28 menor a 2.6 a los tres meses fue 9.1 % comparado con 2.7 % para tofacitinib más metotrexate comparado con placebo más metotrexate ($p = 0.004$).

Comparaciones indirectas

Debido a que no existen ensayos que comparen tofacitinib con otros DMARDs biológicos, el fabricante hizo una comparación indirecta. Esta mostró que tofacitinib funciona de manera similar que la mayoría de los DMARDs biológicos que NICE ya ha recomendado en ETS previas.

El fabricante realizó análisis separados para los pacientes con respuesta inadecuada a un DMARD convencional o DMARD biológico, usando el cambio en el HAQ-DI respecto al basal y la respuesta EULAR. A las 20 - 30 semanas de seguimiento, para los pacientes con respuesta inadecuada a DMARDs biológicos el *network meta-analysis* (NWM) proveyó información usando solo el estimado 2 y mostró que tofacitinib más DMARD convencional ofreció similares tasas EULAR que el uso de DMARD biológicos más DMARDs convencionales.

Sin embargo, el grupo revisor de la evidencia de NICE identificó problemas en los métodos del NWM realizado por el fabricante, que incluyeron los siguientes:

- Se usaron diferentes modelos de respuesta EULAR en las dos poblaciones.
- Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para los pacientes con respuesta inadecuada a DMARDs convencionales y un modelo de efectos fijos para los pacientes que respondieron inadecuadamente a DMARDs biológicos.
- Empleo de un “prior” uniforme en el modelo de efectos fijos y el método de enlazar etanercept (un comparador) al NWM.

Aunque se menciona que se realizaron ajustes a estas observaciones, tales cambios no están disponible y es difícil la interpretación de los mismos.

Por otro lado, la secuencia de uso más costo-efectiva según evaluación de NICE en un paciente con AR activa y severa es: DMARDs convencional, anti-TNF y rituximab. Solo en caso de que el paciente no pueda recibir (es intolerante y no incluye falla al tratamiento) rituximab, se puede considerar el uso de tofacitinib, siempre que se aplique el descuento en su precio.

Esta evaluación concluyó que tofacitinib no era costo-efectiva para la AR severa después del uso de DMARDs biológicos si rituximab era una opción de tratamiento. Para los pacientes con enfermedad severa que no responden adecuadamente a un DMARD biológico y para quienes rituximab no es una opción de tratamiento, la única secuencia recomendada por NICE es rituximab seguida de tocilizumab.

Usando el estimado 1, la secuencia de tofacitinib seguida de tocilizumab estaba dominada por la secuencia rituximab seguida de tocilizumab, la secuencia rituximab, tofacitinib ofrecía ahorro en los costos, pero también pérdidas de años de vida ajustado por calidad (QALYS, por sus siglas en inglés), las razones de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) reflejaban ahorros por QALYS perdidos. La secuencia rituximab, tofacitinib comparada con la secuencia rituximab, tocilizumab; mostraba un ahorro de £15,284 en la secuencia de tofacitinib, pero una pérdida de QALY de -0.19, resultado en un ICER de £80,442 ahorrados por QALY perdido.

Usando el estimado 2, la secuencia tofacitinib, tocilizumb estaba dominada por la secuencia rituximab, tocilizumab (menos costosa y más efectiva), mientras que la secuencia rituximab, tofacitinib resultó en ahorro en los costos, pero también pérdidas de QALYS, resultado en un ICER of £137,483 ahorrados por QALY perdido.

Existe ya un acuerdo en un descuento del precio de tocilizumab, el cual no fue incluido en los primeros análisis. Se rehicieron los análisis incluyendo descuentos confidenciales al precio de tocilizumab y tofacitinib, pero los resultados fueron confidenciales y no se publicaron en este reporte, tal como se menciona en el documento, con el objetivo de proteger la confidencialidad de los descuentos acordados.

El uso de tofacitinib con metotrexate es costo-efectivo para AR severa después del uso de DMARDs biológicos si rituximab no es una opción de tratamiento. El comité evaluador de NICE notó que adalimumab, infliximab y certolizumab pegol, todos en combinación con metotrexate, no habían sido incluidos en los análisis, a pesar de estar recomendados por NICE. El comité evaluador de NICE notó que todas las comparaciones produjeron estimados similares de efectividad clínica y de costos comparados con aquellos previamente evaluados en AR. El comité evaluador de NICE concluyó que el uso de tofacitinib más metotrexate era costo-efectivo en pacientes con AR severa cuya enfermedad no ha respondió adecuadamente a DMARDS biológicos y para quienes rituximab no es una opción de tratamiento. Existe una ETS NICE en el que se recomienda el uso de tocilizumab (que incluye un descuento) cuando los pacientes

con enfermedad severa no responden adecuadamente a un DMARD biológico y para quienes rituximab no es una opción de tratamiento, esta nueva ETS de tofacitinib la coloca en el mismo lugar que tocilizumab, ambas condicionadas a la aplicación de un descuento en el precio del medicamento.

Haute Autorité de Sante – 2017 Commission de la Transparence Tofacitinib

A pesar de que esta ETS ha recomendado el uso de tofacitinib en tercera línea, es decir después de la falla a un DMARD convencional y a un DMARD biológicos, resalta que luego de la evaluación de la evidencia, el impacto de su uso es limitado debido a que:

- No ha sido comparado con otros biológicos de tercera línea disponibles.
- Existe una ligera disminución de la eficacia y la tolerancia en comparación con biológicos disponibles.
- Existe preocupaciones en términos de tolerancia, particularmente a largo plazo, con respecto a los riesgos de infección y los posibles riesgos cardiovasculares y carcinogénicos.

Aunque su modo de administración oral podría aliviar y mejorar la administración a los pacientes, su relación eficacia/efectos adversos es media, debido a las preocupaciones en términos de tolerancia a largo plazo, particularmente con respecto a los riesgos de infección y los posibles riesgos cardiovasculares y carcinogénicos; además que existen alternativas de otros medicamentos en la tercera línea de tratamiento.

La comisión de esta ETS emitió un dictamen favorable a la inclusión de medicamentos reembolsados en el sistema de salud Francés y en la lista de medicamentos patentados autorizados para su uso en pacientes que han fallado a uno o más tratamientos. La decisión a favor tomó en cuenta la gravedad y la prevalencia de la artritis reumatoide, la necesidad médica relacionada con los fenómenos de falla terapéutica y/o intolerancia de los medicamentos actualmente disponibles, la comisión evaluadora de esta ETS consideró que tofacitinib probablemente tenga un impacto en la salud pública. La tasa de reembolso propuesta fue del 65 %.

Sin embargo, el comité de transparencia de esta ETS considera que tofacitinib no proporciona ninguna mejora al servicio de salud prestado, o esta es muy pequeña (ASMR V), en la estrategia de tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos de base. Esto se debe a la falta de comparación con las alternativas disponibles en la tercera intención (en particular tocilizumab, abatacept, rituximab), y las preocupaciones en términos de tolerancia a largo plazo, particularmente con respecto a los riesgos de infección y los riesgos potenciales de enfermedades cardiovasculares y carcinogénicas. La estrategia terapéutica para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave, segunda línea y superior, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más DMARDS incluye los comparadores clínicamente relevantes mencionados.

En línea con las preocupaciones respecto a los riesgos de infección y los posibles riesgos cardiovasculares y carcinogénicos, la comisión francesa ha solicitado mayor información. A pesar de la revisión de los datos de registros de vigilancia post comercialización, se ha considerado implementar un plan de gestión de riesgos que integrara lo siguiente:

- Un estudio de seguridad cuyo objetivo es continuar la evaluación del riesgo carcinogénico y cardiovascular (A3921133) en comparación a anti-TNF, cuyos resultados se esperan para 2020.
- Una evaluación del riesgo de infecciones y de la disminución del recuento de linfocitos en la fase de extensión abierta de los estudios pivotaes (estudio A3921024).
- Participación en los registros europeos y el registro estadounidense (CORRONA) para el seguimiento de los riesgos identificados.

La comisión desea recibir los resultados de los estudios de tolerancia solicitados, en particular los del estudio A3921133 frente a anti-TNF, cuyos resultados se esperan para 2020. La comisión desea volver a evaluar este medicamento dentro de tres años.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

TOFACITINIB

Burmester - 2013 “Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial”

Este ECA de fase III, doble ciego, comparó dos dosis de tofacitinib (TOF) con placebo en pacientes con AR moderada a severa que tuvieron respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más anti-TNF, establecido por el investigador.

De un total de 589 pacientes reclutados, se aleatorizaron 399 y se excluyó del estudio a la tercera parte (32 %). El diseño del estudio incluyó cuatro brazos 2:2:1:1: TOF 5 mg dos veces al día (BID) (n=133), TOF 10 mg BID (n=134), placebo 1 (n=66) o placebo 2 (n=66). Todos los pacientes debían estar recibiendo metotrexate de manera continua por cuatro meses o más, y a una dosis estable entre 7.5 y 25 mg/semana por seis semanas antes de recibir TOF.

El análisis por intención a tratar (ITT, por sus siglas en inglés) se realizó a los tres meses de tratamiento, comparándose los dos brazos de TOF (5 mg y 10 mg) con el de placebo como un solo grupo. Luego de este análisis, los pacientes del grupo placebo 1 pasaron a recibir TOF 5mg y el de placebo 2 TOF 10 mg por tres meses más. Los resultados hasta el sexto mes de tratamiento con estos cambios en los grupos solo han sido

presentados de manera confidencial por el fabricante a los grupos internacionales de ETS, pero no han sido publicados hasta el momento por lo que no están disponibles.

Los desenlaces principales de eficacia fueron el ACR20, la media de cambio en HAQ-DI en comparación con el basal, y DAS-28<2.6 (remisión). En este punto cabe notar que la media de cambio en HAQ-DI no es en sí un indicador de mejoría si no supera una diferencia mínima clínicamente relevante, la cual en el caso del HAQ-DI corresponde a 0.22-0.5.

Los desenlaces secundarios medidos fueron el ACR 50, ACR 70, media del cambio, respecto al valor basal, en la puntuación del HAQ-DI y tasas de mejora del HAQ-DI de 0.5 unidades o más, cambio respecto a basal del DAS28-4(ESR) y DAS28-3(CRP), y tasas de DAS28-4(ESR) y DAS28-3(CRP) <2.6 y ≤3.2; medición del dolor según la escala visual análoga de 0-100 mm, y de la fatiga mediante un cuestionario de 13 ítems, (puntuación de 0 a 51, representando menos fatiga las mayores puntuaciones).

En línea con esto, el estudio ha evaluado la proporción de pacientes que logró dicha mejoría clínicamente relevante (cambio en HAQ-DI≥0.5); sin embargo, este parámetro fue evaluado como variable secundaria, lo cual quiere decir que esta no se consideró dentro del cálculo del tamaño de muestra para contar con poder estadístico de 90 %, como fue el caso de las variables principales (ACR20, media de cambio en HAQ-DI y DAS28<2.6).

No explican las razones de exclusión de la tercera parte de los pacientes reclutados para el estudio. Como tratamiento de base con DMARDs convencionales, solo se incluyó a pacientes que lograran permanecer con dosis estables de metotrexate, excluyendo a pacientes que hubieran conseguido estabilización con otros DMARDs convencionales, que se parece a la población de interés de este dictamen, motivos por lo que la representatividad está por debajo. Los criterios del investigador de falla previa a otros medicamentos incluyendo no biológicos y biológicos

La edad promedio de la población incluida fue de 54.4 - 55.4 años, con una duración promedio de la AR de 11.3 a 13 años, y un número promedio de anti-TNF previos de 1.4 –1.5. Según los investigadores, sin explicitar los criterios para determinar la falla al tratamiento, el 64 % de los pacientes (n=399) habían recibido previamente un anti-TNF, el 26 % (n=104) recibieron dos, y el 8 % (n=32) recibieron tres o más. Se describió que el 65.2 % de los pacientes (n=260) descontinuaron el anti-TNF debido a pérdida de eficacia. Aunque también se reportó que una pequeña proporción (12 %) recibió previamente otro biológico no anti-TNF (dentro de ellos, ABT (6 -11 %) y rituximab (1.5 - 4.5 %), no es suficiente para ser representativo de la población de interés de este dictamen y no son claros los criterios por los que se determinó falla del tratamiento, primario o secundario.

ACR20

Al tercer mes, la tasa de respuesta ACR20 fue de 41.7 % (55 de 132 [IC 95 % vs placebo: 6.06 – 28.41]; p=0.002) para el grupo que recibió TOF 5mg BID, y 48.1 % (64 de 133; [IC 95 % vs placebo: 12.45 – 34.92]; p<0.0001) para el grupo que recibió TOF 10mg BID.

DAS28

La proporción de pacientes con DAS28<2.6 en el tercer mes fue 6.7 % (8 de 119; [0 – 10.10]; p=0.05) en el grupo que recibió TOF 5mg BID y 8.8 % (11 de 125 [1.66 – 12.60]; p=0.01) en el grupo que recibió 10mg BID. En el grupo placebo esta proporción fue 1.7% (dos de 120).

A los seis meses, la proporción de DAS28<2.6 fue 8.2 % (10 de 122) con TOF 5mg BID y 15.0 % (19 de 127) con TOF 10 mg BID.

Vale notar que los valores p de las diferencias en las tasas de respuesta en comparación con placebo se encuentran muy cercanas al punto de corte de 0.05 empleado para determinar significancia estadística. Esto sugiere una asociación leve entre el uso del medicamento y la mejoría medida por DAS28, en la medida en la que, al repetir el experimento el valor p pueda cambiar en cualquier dirección y sea más probable que una ligera variación pueda hacer que los resultados cambien de manera que se pierda la significancia estadística.

Capacidad funcional (HAQ-DI)

Se observó un cambio positivo en la puntuación del HAQ-DI, respecto al basal, de -0.43 ([-0.36 a -0.15]; p<0.0001) en el grupo que recibió TOF 5mg BID y -0.46 ([-0.38 a -0.17]; p<0.0001) en el de TOF 10mg BID, en comparación con -0.18 en el grupo placebo. Una mejoría mínima clínicamente relevante está dada por cambios en HAQ-DI de 0.22, por lo que un mejor indicador sería la proporción de pacientes que han logrado una mejoría clínicamente significativa en su capacidad funcional. Esto es particularmente importante en el caso de este artículo por Burmester et al., donde se observa que, en promedio, el grupo placebo ha logrado una mejoría de 0.18, valor que se encuentra cercano al 0.22 clínicamente relevante.

Los datos presentados en este estudio no muestran claramente que TOF ofrezca algún beneficio clínico al tratamiento de base con metotrexate. De los tres desenlaces primarios evaluados, solo el ACR 20 mostró diferencias significativas, aunque este desenlace revela el menor cambio en la actividad de la enfermedad. Solo la dosis de TOF 10 mg BID logró una mayor proporción de pacientes con remisión respecto al placebo (p<0.01), la dosis de 5 mg no alcanzó diferencia estadísticamente significativa comparado con placebo, y los autores no presentaron la proporción de pacientes que obtuvieron una diferencia clínicamente significativa en la puntuación del HAQ de la capacidad funcional.

Eventos adversos

Los eventos adversos más comunes hasta el tercer mes fueron diarrea (13 de 267, 4.9%), nasofaringitis (11 de 267, 4.1 %), dolor de cabeza (11 de 267, 4.1 %), infecciones urinarias (8 de 267, 3 %). No se reportan los valores p de las diferencias entre tofacitinib y placebo. Se reporta también una frecuencia similar de eventos adversos entre el grupo

tratado con TOF 5mg, TOF 10mg, y placebo (53.4 %, 56.7 %, y 56.8 %, respectivamente), aunque no se muestran los valores p de las comparaciones. De manera similar la frecuencia de eventos adversos serios fue 1.5 % en el grupo de pacientes que recibieron TOF en comparación con 0 % en el grupo placebo, aunque nuevamente no se reporta valor p de la comparación. Además, no se reportó ninguna infección seria, lo cual podría estar relacionado al corto tiempo de seguimiento (seis meses). Finalmente, la proporción de pacientes que abandonó el tratamiento por eventos adversos relacionados al mismo fue similar entre los pacientes que recibieron TOF y los que recibieron placebo (5.2 % vs 5.3 %). No ocurrió ninguna muerte.

ABATACEPT

Genovese et al 2005 - Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor α Inhibition (studio ATTAIN)

Este fue un ECA de fase III, doble ciego que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad del tratamiento por seis meses de abatacept con placebo, en términos de la proporción de pacientes con ACR20 y de la mejora de 0.3 en la puntuación del HAQ, en pacientes con AR y con respuesta inadecuada al tratamiento con un anti-TNF.

Los criterios de elegibilidad incluyeron ser pacientes adultos con AR de al menos un año de duración y tener una respuesta inadecuada al tratamiento previo con un anti-TNF como etanercept, infliximab, o ambos; usando las dosis recomendadas y por un mínimo de tres meses de duración.

Se reclutaron a 391 pacientes con AR, quienes fueron aleatorizados con una razón de 2:1 a recibir abatacept (n=258) vía infusión intravenosa (aproximadamente 10 mg/k) o placebo (n=133) en los días 1, 15, y 29 y luego cada 28 días por seis meses. Adicionalmente, los pacientes recibieron al menos un DMARD convencional (la mayoría 80 % recibía metotrexate). Los pacientes habían recibido o estaban recibiendo etanercept o infliximab. Una pequeña fracción de pacientes uso un segundo anti-TNF: adalimumab (2.3 % en el grupo de abatacept (ABT) y el 1.5 % en el de placebo).

Los desenlaces primarios fueron: la proporción de pacientes con una respuesta ACR20 y la proporción de pacientes con una mejora de al menos 0.3 respecto al basal en el cuestionario de evaluación de la salud HAQ-DI (valor que excede el cambio clínicamente importante mínimo de 0.22 según el estudio de Wells et al., 1993).

ACR20

Después de seis meses de tratamiento, las tasas de mejoría según el ACR20 fueron 50.4 % en el grupo de ABT y 19.5 % en el de placebo (P<0.001)

HAQ

A los seis meses, significativamente más pacientes en el grupo de ABT que en el de placebo tuvieron (según Wells et al., 1993), una mejora clínicamente significativa en la

función física, definida como una mejora en el índice de discapacidad del HAQ de al menos 0.3 respecto al valor basal, (47.3 % vs 23.3 %, $P<0.001$). Igualmente, a los seis meses, el grupo de ABT también tuvo mayores mejoras respecto al basal en el índice de discapacidad HAQ (0.45 vs 0.11, $P<0.001$).

DAS28

La tasa de remisión definida como un $DAS28<2.6$ a los seis meses fue significativamente más alta en el grupo de ABT que en el grupo placebo (10.0% vs 0.8%, $P<0.001$).

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de tofacitinib y abatacept con adalimumab, en el tratamiento de pacientes con AR moderada a severa que fallan al tratamiento con anti-TNF y anti-CD20. Así, la búsqueda de literatura científica identificó tres GPC (EULAR, francesa 2014 y ACR 2015), dos ETS (NICE y HAF), y dos ECA de fase III.

Las GPC consultadas no han incluido una recomendación específica para la población de interés de este dictamen. Tanto la guía de la sociedad francesa de reumatología como la edición más reciente de EULAR, coinciden en la recomendación de usar un segundo anti-TNF u otro biológico para el tratamiento de pacientes con falla a un primer biológico, el cual con frecuencia es un anti-TNF, pero no se han formulado recomendaciones para los pacientes que han fallado a dos anti-TNF y a un anti-CD20. Aunque la guía de la ACR 2015 incluyó una pregunta PICO con una población bastante similar a la población de interés de este dictamen (pacientes con falla a un biológico anti-TNF y a un biológico no anti-TNF), la recomendación no guarda correspondencia con la evidencia referenciada. A pesar de recomendar un biológico sobre el uso de tofacitinib en estos pacientes, se decide preferir a los no anti-TNF sobre los anti-TNF, pero sin ningún sustento.

Respecto a las ETS evaluadas, la ETS de NICE hace una recomendación condicional del uso de tofacitinib para los pacientes que han fallado al menos a un DMARD biológico y no puede recibir rituximab. La recomendación de uso está condicionada a la provisión del descuento al precio del medicamento acordado de manera confidencial con el fabricante. En esta ETS se resalta las limitaciones de las imputaciones que se hicieron al estudio ORAL Sync para ajustar el cruce de pacientes a partir del tercer mes. Es decir, este estudio mantuvo los grupos aleatorizado solo hasta el tercer mes y no hasta los seis meses, como la mayoría de otros ensayos en AR y que guarda relación con el tiempo en que se debe evaluar la respuesta a un medicamento para decidir el cambio de estrategia terapéutica. Aun así, las comparaciones indirectas mostraron que tofacitinib más DMARD convencional ofreció similares tasas EULAR que el uso de DMARD biológicos más DMARDs convencionales. La evaluación económica consideró varias secuencias de tratamiento para estimar la posición de tofacitinib mas costo-efectiva, todas las secuencias que incluían primero rituximab dominaron. Como ya había una evaluación previa con tofacitinib después de rituximab, se hicieron acuerdos confidenciales en descuentos al precio de tofacitinib, que no fueron revelados, pero que permitieron que el uso de tofacitinib cuando el paciente hubiera fallado a un biológico y no pudiera recibir rituximab.

La ETS de Francia recomendó el uso de tofacitinib como tratamiento de tercera línea en pacientes que fallaron a un DMARD convencional y biológico, aunque manifestó que el probable impacto era pequeño, debido a las preocupaciones en términos de tolerancia a largo plazo, particularmente con respecto a los riesgos de infección y los posibles

riesgos cardiovasculares y carcinogénicos; además que existen alternativas de otros medicamentos en la tercera línea de tratamiento y tofacitinib no ha sido comparado con estas alternativas. En línea con la preocupación de su perfil de toxicidad a largo plazo, esta ETS ha solicitado la realización de más estudios de vigilancia post comercialización que incluyen la evaluación del riesgo carcinogénico y cardiovascular en comparación a anti-TNF, así como también el riesgo de infección y linfopenia en la fase de extensión abierta de los estudios pivotales. La comisión de esta ETS reevaluará tofacitinib en dos años más.

No existen ensayos que hayan comparado directamente *head to head* los efectos de tofacitinib, abatacept y adalimumab en pacientes con AR. Los ensayos identificados para abatacept y tofacitinib presentan problemas relacionados con las poblaciones incluidas, los tiempos de evaluación y el perfil de toxicidad a largo plazo. El estudio ATTAIn que comparó el tratamiento con abatacept por seis meses con placebo, incluyó a pacientes con respuesta inadecuada a un solo anti-TNF. Aunque este estudio mostró que el tratamiento con abatacept era más efectivo que placebo en términos de actividad de enfermedad, tasa de remisión y funcionabilidad, la población incluida solo había fallado a un anti-TNF. Para estos pacientes existen otras opciones igualmente efectivas, incluso otro anti-TNF es una opción adecuada, tal como lo recomiendan las GPC consultadas y ETS que basaron esta recomendación en ECA y metaanálisis.

El estudio ORAL Sync comparó tofacitinib con placebo en pacientes que habían fallado hasta a tres anti-TNF, pero el análisis por ITT solo se puede realizar hasta el tercer mes de tratamiento, ya que en ese momento se permitió el cruce de pacientes desde los brazos de placebo al de tofacitinib. Los efectos se pueden calcular de manera directa y rigurosa solo hasta el tercer mes de tratamiento, lo cual no refleja los tiempos en que se deciden los cambios en las estrategias de tratamiento en la práctica clínica habitual. Para estimar el efecto a los seis meses, se requiere de imputación la mayoría de veces, lo cual afecta el nivel de confianza en los resultados siempre, sin importar los métodos utilizados.

Por otro lado, se ha señalado que aún existen preocupaciones respecto a los riesgos de infección y los posibles riesgos cardiovasculares y carcinogénicos asociados con tofacitinib. Las infecciones serias fueron las reacciones adversas serias más frecuentes. Las infecciones graves más comunes fueron neumonía, infecciones por herpes zóster, infecciones del tracto urinario y celulitis. Los veintiséis pacientes tratados con tofacitinib murieron como resultado de una infección grave (principalmente neumonía, el 66,7 % de las muertes). Tofacitinib se ha asociado a incremento de los niveles de HDL y LDL en primer mes de tratamiento. Según datos de tolerancia presentados por la Haute Autorité de Francia, el promedio del colesterol LDL aumentó un 15 % con 5 mg de tofacitinib y un 20 % con 10 mg al año, y un 16 % con 5 mg de tofacitinib y un 19 % con 10 mg de tofacitinib a los dos años. Igualmente, el promedio del HDL-colesterol aumentó en un 17 % con tofacitinib 5 mg y en 18 % con tofacitinib 10 mg en 1 año, 19 % con tofacitinib 5 mg y 20 % con tofacitinib 10 mg a los dos años. Estas elevaciones fueron

reversibles después de suspender el tratamiento con tofacitinib. Los eventos adversos cardiovasculares mayores resultaron en muerte en 10 pacientes tratados con 5 mg de tofacitinib y en 9 pacientes tratados con 10 mg. La mayoría de estos pacientes tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular.

También se han notificado eventos adversos gastrointestinales asociados con tofacitinib, como casos de perforación gastrointestinal en 22 pacientes tratados concomitantemente con AINEs o corticosteroides. Estos casos se consideraron serios y requirieron la interrupción del tratamiento. Otros eventos adversos reportados fueron la elevación de enzimas hepáticas mayores de tres veces el límite normal superior se reportaron en estudios clínicos en el 1.4 % de los pacientes tratados con tofacitinib en todas las dosis de monoterapia y el 1.8 % en combinación con MTX. El tratamiento con tofacitinib se asoció con una disminución rápida y dependiente de la dosis en el número absoluto de neutrófilos y fue reversible al suspender el tratamiento. Durante la fase de extensión, se observó una disminución promedio en el número de linfocitos de aproximadamente el 25 %, que se estabilizó a los 48 meses después del inicio del tratamiento y fue reversible al suspender el tratamiento. Los niveles de linfocitos por debajo de 700 células/mm³ se han asociado con una mayor incidencia de infecciones graves.

Actualmente, adalimumab es un anti-TNF que tiene extensa experiencia de uso en la institución. Se usa en el tratamiento de varias patologías incluyendo varias enfermedades reumatológicas, y puede ser una alternativa más en pacientes con AR activa que han fallado a varios biológicos, incluyendo anti-TNF y no anti-TNF. No hay información específica en la población de interés, pero estudios en población que fallaron a un metotrexate muestran que el tratamiento es similar que las tecnologías incluidas en esta evaluación.

Un estudio de no inferioridad publicado por Fleischmann et al., 2017 mostró que, a los 12 meses de tratamiento, el uso de tofacitinib con metotrexate no era inferior al de adalimumab con metotrexate en pacientes con respuesta inadecuada a metotrexate. Este estudio incluyó una pequeña proporción (alrededor del 10 %) de pacientes con uso previo de anti-TNF u otro biológico no anti-TNF, lo cual no lo hace representativo de la población de interés de este dictamen. Respecto al perfil de toxicidad, las incidencias de eventos adversos y eventos adversos serios fue semejante entre ambas estrategias, excepto la infección por herpes zoster. Existe evidencia que el tratamiento con adalimumab es semejante al de tofacitinib en pacientes que han fallado previamente a metotrexate tanto en eficacia como en toxicidad. Otro estudio publicado por Weinblatt et al., 2013 mostró que abatacept y adalimumab tenían eficacia comparable en pacientes con AR y falla previa a metotrexate, en términos de ACR20 y progresión radiográfica después de un año de tratamiento. Asimismo, el perfil de toxicidad fue similar entre ambos medicamentos. Aunque no se trató de la misma población de interés de este dictamen, existe evidencia que el tratamiento de tofacitinib y abatacept no es inferior al de adalimumab en términos de eficacia y perfil de toxicidad.

Existen muchas preconcepciones que han sido sugeridas por estudios de menor calidad metodológica y que han sido luego contradichas con estudios de mayor calidad metodológica. Antes se creía que después de usar un anti-TNF, la eficacia era menor con un segundo anti-TNF comparado con otros biológicos no anti-TNF. Sin embargo, se ha mostrado que la respuesta con un segundo anti-TNF es similar a otro biológico de distinto mecanismo de acción. En base a esta evidencia, las GPC recomiendan el uso de un segundo anti-TNF después de la falla a un primero. Igualmente, existen propuestas de estudiar los efectos de usar un anti-TNF después de haber usado un no anti-TNF, pero mientras no cuenten con evidencia importante que los sustente solo son sugerencias sin asidero.

El contexto actual en que no existe una opción terapéutica disponible para los pacientes que han fallado a anti-TNF y un anti-CD20. No existe evidencia que sustente que las tecnologías propuestas sean superiores a adalimumab en la población de interés, o que permita determinar la eficacia relativa entre ellas. Aunque no es la población indicada en la pregunta PICO de este dictamen, existe información proveniente de ensayos aleatorizados que mostraron que tofacitinib y abatacept no son inferiores a adalimumab, en términos de eficacia y seguridad. Por lo tanto, no existe información que impida el uso de adalimumab en este tipo de pacientes. Previamente se sugirió que usar un segundo anti-TNF era menos eficaz que otro biológico no anti-TNF. No obstante información de adecuada calidad no ha corroborado esta hipótesis, por el contrario, ha mostrado que la eficacia es semejante.

En la institución se cuenta con amplia experiencia de uso de adalimumab, resultado de aprobación para otras enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo enfermedades reumatológicas. Así, su uso está aprobado para la artritis psoriásica, espondilitis anquilosante que han fallado a DMARDs convencionales y anti-TNF como infliximab y etanercept. Todo ello, favorece el uso de adalimumab como una alternativa terapéutica eficaz con tolerancia aceptable y conocida en los pacientes con AR activa que fallan a anti-TNF y anti-CD20.

VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del tratamiento de la artritis reumatoide es inducir y mantener la remisión clínica y limitar la progresión del deterioro de las articulaciones. El tratamiento debe ser lo más precoz posible después de realizado el diagnóstico a fin de obtener la remisión clínica.
- Las GPC consultadas no contienen recomendaciones específicas para los pacientes con AR que han fallado a un DMARD convencional, un anti-TNF y un anti-CD-20 (i.e. un convencional y dos biológicos). En general, las guías presentan recomendaciones de tratamiento homogéneas y claras hasta la falla de un DMARD convencional y un DMARD biológico, para quienes se recomienda usar un biológico del mismo o diferente mecanismo de acción.
- La ETS de NICE hace una recomendación condicionada a la aplicación del descuento acordado de manera confidencial, para el uso de tofacitinib en pacientes que han fallado al menos a un DMARD biológico y no puede recibir rituximab. La ETS de Francia concluyó que, aunque tofacitinib probablemente tenga un impacto, este sea pequeño debido a que existen otras opciones con las que no ha sido comparado y la preocupación por sus efectos tóxicos a largo plazo que incluyen riesgos de efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales y neoplasias malignas.
- En el caso de abatacept, NICE recomienda el uso en pacientes que han fallado al menos a un biológico anti-TNF, al igual que otros biológicos anti-TNF (adalimumab, infliximab y etanercept), y solamente si el paciente no podía recibir rituximab debido a un evento adverso u otra contraindicación.
- Tofacitinib, abatacept no han sido comparados directamente con adalimumab. Los ensayos identificados sobre abatacept y tofacitinib presentan problemas relacionados con las características de la población estudiada, los tiempos de evaluación y perfil de toxicidad a largo plazo. El estudio de abatacept incluyó a pacientes que fallaron a un solo anti-TNF resultando en una recomendación equivalente al grupo de anti-TNF. Tofacitinib mantuvo los grupos aleatorizados solo hasta el tercer mes, cuando la práctica habitual es evaluar la respuesta al sexto mes, teniendo que incurrir en métodos de imputación para calcular los efectos a mayor plazo, práctica que disminuye la confianza en los resultados. Además, existe preocupación por mayores riesgos cardiovasculares, gastrointestinales y cancerígenos.
- Adalimumab es un anti-TNF que tiene extensa experiencia de uso fuera y dentro de la institución. Se usa en el tratamiento de varias patologías incluyendo varias

enfermedades reumatológicas, y puede ser una alternativa más en pacientes con AR activa que han fallado a varios biológicos, incluyendo anti-TNF y no anti-TNF. No hay información específica en la población de interés, pero estudios en población que fallaron a un metotrexate muestran que el tratamiento con adalimumab es similar a tofacitinib y abatacept.

- En la actualidad, no es posible establecer una jerarquía preferencial dentro de los medicamentos biológicos propuestos en vista de la ausencia de datos comparativos de eficacia y/o tolerancia. Sin embargo, existe evidencia que muestra que tofacitinib o abatacept son similares a adalimumab en pacientes con falla previa a metotrexate. Aunque se trata de evidencia indirecta, cabe señalar, que, de acuerdo con las recomendaciones, la preferencia es usar un anti-TNF como segunda y tercera línea (después de un DMARD convencional), debido a la experiencia clínica y el seguimiento de 15 años y la excelente eficacia estructural de esta clase terapéutica.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI aprueba el uso de adalimumab en combinación con metotrexate en pacientes con artritis reumatoides activa moderada a severa que han fallado a anti-TNF y un anti-CD20; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante la farmacovigilancia activa, la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo y a un análisis farmacoeconómico.

VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con adalimumab y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Este informe debe ser remitido al culminar el año de haber iniciado el uso del producto farmacéutico.

Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

- DAS28-PCR o DAS28-VSG
- Puntuación HAQ (Health Assessment Questionnaire–Disability Index)
- Radiografía de manos y pies con puntuación usando el sistema modificado de Sharp/van der Heijde
- Calidad de vida según cuestionario SF-36
- Eventos adversos

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9-29.

National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Available online: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/

Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc* 2008;83:355-67.

Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, et al. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob Control* 2008;17:198-204.

Wollenhaupt J et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus Kinase Inhibitor for the treatment of Rheumatoid Arthritis in open-label, longterm extention studies. *J Rheumatol* 2014; 41:837-852.

Cohen SB et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(7):1253-62

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de pacientes con artritis psoriásica refractarios a terapia convencional y a etanercept e infliximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante en pacientes con falla a tratamiento con dos anti-TNFs. Dctamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 088- SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016; 388:2763–74.

Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1303–8.

Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, et al. VARIAR study: assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist. *Reumatol Clin* 2016; 12:319–322.

Manders SH, Kievit W, Adang E, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multicentre randomised trial. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:134.

Manders S, Kievit W, Brus H, et al. Mode of action change not necessary after failing the first tumor necrosis factor inhibitor: preliminary results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2013;65: S600.

Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab

monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012; 64:617–29.

Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367:508–19.

Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, et al; ORAL Strategy investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jul 29;390(10093):457-468.

Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):28-38

IX. ANEXO N°1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir adalimumab 40 mg subcutáneo cada dos semanas en combinación con metotrexate debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el **Anexo N° 07** de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**:

Diagnóstico/ condición de salud	Artritis reumatoide activa según los criterios de ACR 1987, moderada a severa y que han fallado a anti-TNF (infliximab y etanercept) y un anti-CD20 (rituximab)
Grupo etario	Adultos
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	Enfermedad activa definida por puntuación DAS28-PCR \geq 3.2
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.	<ul style="list-style-type: none"> – Factor reumatoideo – VSG – DAS28-PCR o DAS28-VSG – Puntuación HAQ (Health Assessment Questionnaire–Disability Index) – Radiografía de manos y pies con puntuación usando el sistema modificado de Sharp/van der Heijde – Calidad de vida según cuestionario SF-36

<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<ul style="list-style-type: none">- DAS28-PCR o DAS28-VSG- Puntuación HAQ (Health Assessment Questionnaire–Disability Index)- Radiografía de manos y pies con puntuación usando el sistema modificado de Sharp/van der Heijde- Calidad de vida según cuestionario SF-36- Eventos adversos
--	---