



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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



**DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
ANÁLISIS DE LA EFICACIA, SEGURIDAD Y COSTOS DEL USO DE
INFLIXIMAB, EN COMPARACIÓN CON ETANERCEPT, EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE INTOLERANTES O
REFRACTARIOS A TERAPIA CONVENCIONAL**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS 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, 2019



EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.

2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.



3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.

4. Luis Emmanuel Wong Espejo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.

5. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.



6. José Luis Alfaro Lozano – Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Análisis de eficacia, seguridad y costos del uso de infliximab, en comparación con etanercept, en pacientes con artritis reumatoide intolerantes o refractarios a terapia convencional. Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019.




LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AR	Artritis reumatoide
AVAC	Años de vida ajustados a calidad
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DAS	Disease Activity Score
DCI	Denominación común internacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos insumos y drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EE	Evaluación económica
EMA	European Medicines Association
ETS	evaluación de tecnología sanitaria
EULAR	European League Against Rheumatism
FARME-b	Fármacos modificadores de enfermedad biológicos
FARME-sc	Fármacos modificadores de enfermedad sintéticos convencionales
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation
HAQ	Health Assessment Questionary
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Metaanálisis
MTX	Metotrexato
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
OR	Odds ratio
RS	Revisión sistemática
SC	Subcutáneo
TB	Tuberculosis



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. ASPECTOS GENERALES.....	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	9
	III. METODOLOGÍA	12
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	13
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	13
	IV. RESULTADOS	14
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	18
	ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	20
	iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS.....	22
	iv. EVALUACIONES ECONÓMICAS.....	27
	V. DISCUSIÓN	31
	VI. CONCLUSIONES	36
	VII. RECOMENDACIONES	37
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
	IX. ANEXOS	42
	IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	44

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, crónica, inflamatoria y autoinmune que afecta de manera progresiva e irreversible a las articulaciones sinoviales. El tratamiento de la AR tiene la finalidad de generar la remisión clínica y así frenar el deterioro de las articulaciones.
- En el Petitorio Farmacológico de EsSalud, existen múltiples alternativas para el tratamiento de pacientes que presentan AR. Como terapia de primera línea se tienen a los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos convencionales (FARME-sc) como metotrexato, leflunomida, sulfasalazina y hidroxicloroquina, junto con los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y corticoides; y como terapia de segunda línea, los fármacos modificadores de enfermedad biológicos (FARME-b) como los agentes anti-TNF infliximab y etanercept y el agente anti-CD20 rituximab. Adicionalmente, se encuentra aprobado el uso de tofacitinib para pacientes con AR moderada a severa con falla a anti-TNF y anti-CD20 mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.
- Dada la necesidad de estandarizar los procedimientos en la práctica clínica asistencial en EsSalud, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar, en base a la evidencia científica publicada hasta la fecha, qué FARME-b disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (infliximab y etanercept) debe ser priorizado para el inicio de la terapia biológica de la AR en pacientes intolerantes o refractarios a la terapia convencional.
- En las guías de práctica clínica (GPC) sobre el manejo de los pacientes con AR se recomienda el uso del agente anti-TNF de menor costo, dado que tienen una eficacia y seguridad similar. Es así como no especifican qué medicamento debe ser el indicado de manera inicial.
- Del mismo modo, la revisión sistemática (RS) de Singh, 2017 y el metaanálisis (MA) de la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés), 2018, muestran la similitud de la eficacia y/o seguridad de infliximab y etanercept, pero en el caso de la evaluación de tecnología sanitaria (ETS) del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés), 2016, se concluye que etanercept tiene mejor costo-efectividad. Sin embargo, al analizar los costos de los medicamentos reportados por NICE (Reino Unido), se puede apreciar que la relación entre los precios de infliximab y etanercept no guarda relación con los costos en el Perú, debido a lo cual estos resultados no son transferibles al contexto de EsSalud.
- Tomando en cuenta la evidencia que sostiene que infliximab y etanercept presentan una eficacia, efectividad y perfil de seguridad similar como terapia





biológica de primera línea en pacientes con AR intolerantes o refractarios a la terapia convencional, para efectos del presente dictamen preliminar se realizó un análisis de costo-minimización, limitado al costo del medicamento, por lo que se ha estimado que el costo anual del tratamiento de la AR con etanercept excede en S/ 24,519.44 y 26,233.44 a la terapia con infliximab en pacientes nuevos y continuadores, respectivamente.



- De este modo, el IETSI valoró como apropiado que infliximab sea utilizado como tratamiento biológico de primera línea en pacientes con AR intolerantes o refractarios a terapia convencional. Esta recomendación tuvo como principal objetivo el maximizar los beneficios para la salud de los asegurados, pues la indicación y financiación de etanercept en lugar de infliximab para el tratamiento de AR sin ganar beneficios adicionales para la salud de los pacientes, resultaría en pérdida de recursos necesarios para brindar otros servicios de atención médica.



- En reuniones técnicas con el IETSI, el especialista clínico, autor del presente dictamen, Dr. José Luis Alfaro Lozano, manifestó que antes de optar por el uso de infliximab se debería tener en cuenta el riesgo de infección por tuberculosis (TB) del paciente. Al respecto, se realizó una búsqueda sistemática adicional de RS con metaanálisis, identificándose una RS de estudios observacionales (estudios longitudinales o registros), cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de infección por TB en pacientes con AR. Los resultados de esta revisión indicaron que el riesgo de infección por TB era 2.8 veces mayor en los pacientes tratados con infliximab que en los tratados con etanercept (RR 2.78, IC95 % 2.10 – 3.69, $p < 0.0001$). Si bien los estudios observacionales tienen la limitación de un mayor riesgo de sesgos que afectan la validez interna de los resultados, en este caso, los estudios observacionales tuvieron la ventaja de presentar información de registros grandes con comparaciones directas entre los medicamentos de interés. En cuanto a la plausibilidad biológica que explicaría las diferencias en el riesgo de TB entre estos dos anti-TNF, la literatura sugiere que esta podría basarse en sus diferentes estructuras y mecanismos de acción.
- Por lo expuesto, IETSI recomienda el uso de infliximab como terapia biológica de primera línea en pacientes con AR intolerantes o refractarios a terapia convencional. Los pacientes con alto riesgo de TB podrán recibir etanercept como terapia biológica de primera línea. En ambos casos se procederá según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

La AR es una enfermedad crónica que tiene múltiples líneas de tratamiento, cuyos medicamentos que lo integran varían según las características de los pacientes, la respuesta que se genera en ellos, la tolerancia, la seguridad y los tratamientos previos recibidos. Sin embargo, los medicamentos se pueden dividir en dos grandes grupos: los FARME-sc (tratamiento sintético convencional) y los FARME-b. En el caso de los FARME-b, prima el uso de los agentes biológicos anti-TNF, de los cuales EsSalud cuenta con infliximab, etanercept y rituximab para ser empleados como terapia biológica de primera línea en pacientes con AR. Así también, cabe mencionar que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSJ se encuentra elaborando la Guía de Práctica Clínica de Artritis Reumatoide, la que se extiende hasta el uso de productos farmacéuticos no biológicos, por lo cual, se observó la necesidad de emitir recomendaciones para el uso de los productos farmacéuticos biológicos disponibles en el Pettitorio Farmacológico de EsSalud para el tratamiento de artritis reumatoide.

Es así como, el presente dictamen expone el análisis de la eficacia, seguridad y costos del uso de infliximab comparado con etanercept para el tratamiento de pacientes con AR intolerantes o refractarios a terapia convencional, según la pregunta clínica en formato PICO, validada con los especialistas en reumatología.

Pregunta PICO validada con especialistas

P	Pacientes con artritis reumatoide intolerantes o refractarios a terapia sistémica convencional*
I	Infliximab + MTX
C	Etanercept + MTX
O	<ul style="list-style-type: none">Desenlaces de eficacia: ACR 20, 50 & 70, DAS 28, Calidad de vidaDesenlaces de seguridad: Eventos adversosDesenlaces económicos: Costos por tratamiento, Razón incremental de costo-efectividad (RICE)

*Terapia sistémica convencional: terapia que emplea FARME-sc (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxidoroquina)



B. ASPECTOS GENERALES

La AR es una enfermedad sistémica, crónica, inflamatoria y autoinmune que ataca a las articulaciones sinoviales, principalmente de las manos y pies, generando edema, rigidez, dolor y destruyendo de manera progresiva e irreversible las articulaciones. Es una enfermedad que genera una discapacidad, afectando la calidad de vida e incluso incrementando la mortalidad de quien la padezca, dado que tiene afecciones sistémicas a nivel cardiovascular, pulmonar, esquelético y del estado psicológico (McInnes & Schett, 2011).



Se debe tener en cuenta que la patogénesis de la AR se fundamenta en la presencia de anticuerpos y la infiltración de leucocitos en el compartimento sinovial, generando una activación endotelial que libera moléculas de adhesión y citosinas. Esto genera una alteración de la estructura del compartimento sinovial y la activación de fibroblastos locales, perpetuando la inflamación del tejido sinovial (McInnes & Schett, 2011).

La AR se presenta 2 a 4 veces más frecuentemente en mujeres que en hombres, aunque esta diferencia se ve disminuida en los extremos de las edades, con un pico de casi 8 veces más frecuente en mujeres alrededor de los 45 a 50 años de edad (Acevedo-Vásquez 2012).



El tratamiento de la AR se basa en el control del estado inflamatorio, siendo el objetivo terapéutico controlar el avance de la enfermedad, inducir la remisión, evitar la pérdida funcional, controlar el daño articular y el dolor, así como fortalecer el autocuidado del paciente. Es así como se debe iniciar lo antes posible la administración de FARME-sc, principalmente MTX, y corticoides. En caso el paciente no responda adecuadamente a esta línea terapéutica se debe hacer uso de los FARME-b, principalmente los anti-TNF.

En la actualidad, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, existen múltiples alternativas para el tratamiento de pacientes que presentan AR. Como terapia de primera línea se tienen los FARME-sc, como metotrexato, leflunomida, sulfasalazina y hidroxicloroquina, junto con los AINES y corticoides; mientras que como terapia de segunda línea se tienen los FARME-b o agentes biológicos como los anti-TNF infliximab y etanercept, y el anti-CD20 rituximab. Así, considerando la necesidad de uniformizar el uso de medicamentos anti-TNF para los pacientes con AR en la institución, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia, la seguridad y los costos del uso de infliximab, en comparación con etanercept, en pacientes con AR intolerantes o refractarios a terapia convencional.

Definiciones

A continuación, se definirán una serie de términos que se emplearán en el transcurso del dictamen:



- ACR 20/50/70 (criterios de mejoría del "American College of Rheumatology" [ACR]): consiste en un indicador de la mejora del 20 % / 50 % / 70 % en el número de articulaciones dolorosas y edematizadas, y una mejora del 20 % / 50 % / 70 % en 3 de los siguientes 5 criterios: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, cuestionario de evaluación de la salud, escala analógica visual del dolor, y sedimentación eritrocitaria o proteína C reactiva (PCR).
- Criterios de remisión clínica:
 - ≤ 1 articulaciones dolorosas
 - ≤ 1 articulaciones inflamadas
 - PCR ≤ 1 mg/dl
 - Autoevaluación de la actividad de la enfermedad ("Visual Analogue Scores" [VAS] ≤ 1 o "Simplified Disease Activity Index" [SDAI] ≤ 3.3)
- Cuestionario de Evaluación de Salud o "Health Assessment Questionary" (HAQ): consiste en un cuestionario que tiene la finalidad de evaluar el estado de salud de un paciente a través de 20 preguntas agrupados en 8 categorías sobre la habilidad de llevar a cabo actividades cotidianas. Cada pregunta es calificada de 0 a 3 puntos de acuerdo a la dificultad de llevar a cabo la tarea, la pregunta con mayor puntuación es seleccionada por cada categoría, y los puntajes son promediados. El puntaje final puede encontrarse entre 0.0 y 3.0, siendo una reducción de por lo menos 0.22 puntos considerado un cambio clínico significativo (Maska, Anderson, and Michaud 2011).
- "Disease Activity Score" (DAS) 28: es la puntuación de la actividad de la enfermedad que se basa en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, una autovaloración analógica visual del dolor, y el análisis de proteína C reactiva o velocidad de sedimentación eritrocitaria.
- NNT (Número necesario a tratar): consiste en el número mínimo de pacientes que deben recibir el tratamiento para observar un paciente que logre el objetivo terapéutico.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Infliximab (Remicade®, Janssen Biotech, Inc.®): es un anticuerpo monoclonal IgG1 bloqueador de TNF indicado, en combinación con MTX, para AR a una dosis de 3 mg/kg a la semana 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas, pudiendo darse una dosis de hasta 10 mg/kg o con la frecuencia de cada 4 semanas. Se presenta en viales de 20 ml, conteniendo 100 mg de infliximab (FDA 2013). En caso el paciente presente falla cardíaca severa, las dosis mayores de 5 mg/kg están contraindicadas. Asimismo, en caso haya infecciones serias, se recomienda no brindar infliximab durante la infección activa (FDA 2013). Por otro lado, los eventos adversos más frecuentes son las

infecciones, principalmente de vías respiratorias altas, sinusitis y faringitis, las relacionadas a la infusión del medicamento, cefalea y dolor abdominal (FDA 2013).

Etanercept (Enbrel® , Pfizer® – Amgen®): es una proteína de fusión soluble que tiene la función de bloquear el TNF, y está indicado para AR a una dosis de 50 mg semanal con o sin MTX vía subcutáneo (SC) (EMA 2018; FDA 2012). La única contraindicación mencionada por la FDA se da en los casos de sepsis. También se recomienda una vigilancia cercana en caso haya alguna infección activa, y suspender el tratamiento si se presenta una infección seria. Las infecciones y las reacciones en el sitio de inyección son los eventos adversos más frecuentes. Otros eventos adversos son la enfermedad desmielinizante, linfoma, falla cardíaca congestiva, pancitopenia o síndrome lupus-like (EMA 2018; FDA 2012).

Tabla 1. Listado de registros sanitarios de productos farmacológicos

RSPF*	NOMBRE	FORMA FARMACEUTICA	FECHA DE VENCIMIENTO
Infliximab			
BE01089	FLIXCELI 100 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	31/08/2022
BE00895	REMICADE 100 mg	Polvo para solución inyectable	11/04/2018 (vigencia prorrogada)
Etanercept			
BE00583	ENBREL 50 mg	Solución inyectable	09/02/2019

*RSPF: Registros sanitarios de productos farmacológicos
Fuente: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>

Comparación de costos entre infliximab y etanercept

En el presente dictamen se realizó un análisis de costo-minimización, comparando los costos con infliximab y etanercept en pacientes con AR intolerantes o refractarios a terapia convencional. Este análisis se realizó teniendo en cuenta sólo el costo de los medicamentos y bajo el supuesto de que ambas alternativas terapéuticas presentan un nivel similar de eficacia, efectividad y seguridad, de acuerdo a la evidencia recopilada y analizada.

En la Tabla N° 2 se puede apreciar el costo unitario de infliximab y de etanercept, así como el costo anual de acuerdo a la dosis indicada para un paciente de 60 kg (180 mg, equivalente al uso de 2 ampollas de infliximab por dosis). Es así como se llega a la conclusión que el costo anual del tratamiento de AR por paciente en EsSalud con infliximab es inferior al costo anual del tratamiento con etanercept, llegando a una relación 3.2:1, a favor de infliximab en pacientes continuadores. Los costos de MTX no

fueron agregados a los costos totales del tratamiento con infliximab o etanercept dado que su bajo costo (S/ 0.15 por tableta de 2.5 mg).

Tabla 2. Comparación entre costos de tratamiento según producto farmacéutico y fórmula terapéutica

DCI	Especificación técnica	Costo x unidad (S/)	Costo anual del tratamiento (S/)	
			Paciente nuevo	Paciente continuador
Infliximab	100 mg/10 ml (polvo liofilizado para solución inyectable)	857.00	13.712 (16 frascos)	11.998 (14 frascos)
			38.231.44 (52 inyecciones)	
Etanercept	50 mg/ml (solución inyectable en jeringa precargada)	735.22	38.231.44 (52 inyecciones)	

DCI: Denominación común internacional

Fuente de información: Sistema SAP – EsSalud 2018 (consultado en julio, 2018)

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sin restricción de idioma hasta marzo de 2019. La formulación de la estrategia de búsqueda incluyó los criterios de elegibilidad, los términos controlados propios de cada base y términos libres. Asimismo, se buscaron otros documentos potencialmente elegibles a través de la revisión del listado de referencias de los documentos seleccionadas para lectura a texto completo. Por último, la selección de la evidencia siguió el flujograma mostrado en la subsección de resultados.

La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como:

- Food and Drug Administration (FDA)
- European Medicines Agency (EMA)
- Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID)

Para la búsqueda de la evidencia científica, se utilizaron las siguientes bases de datos electrónicas:

- PubMed-MEDLINE,
- *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE),
- *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE),
- The Cochrane Library,
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE),
- *The Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ)
- *The Scottish Medicines Consortium* (SMC),
- *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), y
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG)

Asimismo, se consultaron las páginas de sociedades especializadas en neurología sobre todo aquellas dedicadas al diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide:

- Sociedad Peruana de Reumatología (SPR)
- Sociedad Argentina de Reumatología (SAR)
- Sociedad Española de Reumatología (SER)
- Sociedad Chilena de Reumatología (SOCHIRE)
- American College of Rheumatology (ACR)
- Canadian Rheumatology Association (CRA)
- British Society for Rheumatology (BSR)
- Japanese College of Rheumatology (JCR)
- European League Against Rheumatism (EULAR)

Finalmente, se empleó Google Scholar para ampliar la búsqueda de la evidencia obtenida a través de las bases de datos anteriormente mencionado.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Los términos MeSH¹ y libres se presentan en las estrategias de búsqueda para cada una de las bases consultadas, las cuales se muestran en la Tabla N°1 del Material Suplementario. Los términos se combinaron con conectores booleanos de acuerdo con cada base de datos.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Para el presente dictamen preliminar se incluyó evidencia proveniente de GPC, ETS, RS, MA y ECA de fase III en pacientes con AR intolerante o refractaria a terapia convencional. Se priorizó la evidencia con antigüedad no mayor de 2 años, en caso de las GCP, y 5 años en el caso de las ETS, RS y MA, eligiendo los de mayor calidad metodológica.

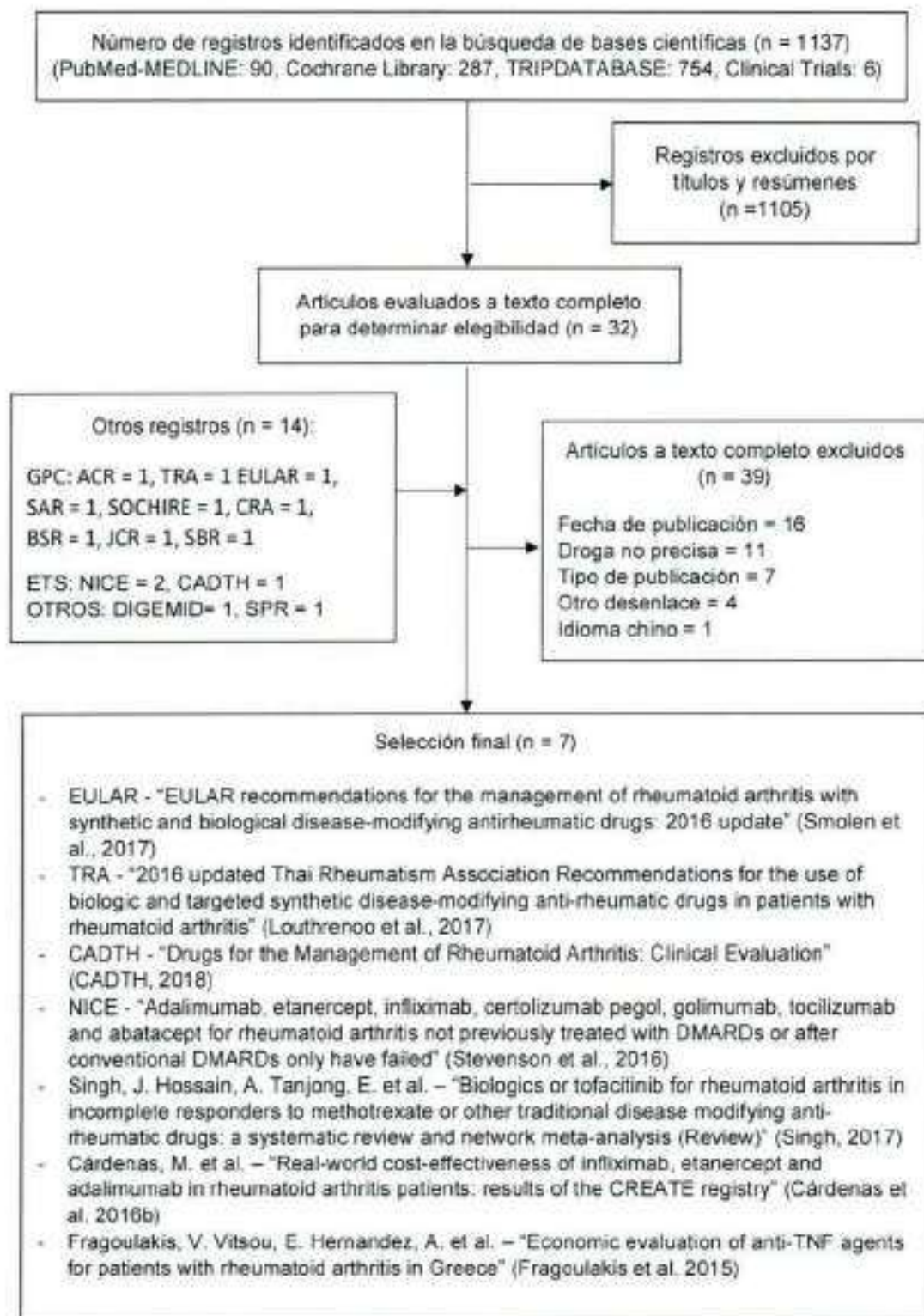
Los registros encontrados en las bases de datos fueron reunidos en un archivo del gestor de referencias EndNote® donde se creó un archivo con extensión *.RIS. A partir de allí se removieron los duplicados, primero de manera automatizada y posteriormente de modo manual. Tras ello se generó un nuevo archivo *.RIS, el cual fue exportado al aplicativo Rayyan® (*Qatar Computer Research Institute, Doha, Qatar*), donde se realizó la selección de los registros a partir de la lectura del resumen y el título.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes y fue realizada por dos evaluadores. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura N° 1).

¹ Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la eficacia y seguridad de infliximab, en comparación con etanercept, en pacientes con AR intolerantes o refractarios a terapia convencional hasta la fecha. A continuación, se menciona la evidencia identificada en relación con la pregunta PICO establecida en el presente dictamen. Además, se mencionan los motivos de exclusión de los estudios no incluidos en el cuerpo de la evidencia del presente documento.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- La GPC "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update" (Smolen et al. 2017). Brinda recomendaciones sobre el manejo de la AR con FARME, tanto sintético convencional como biológico.
- La GPC "2016 updated Thai Rheumatism Association Recommendations for the use of biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis" (Louthrenoo et al. 2017). Brinda recomendaciones sobre el uso de terapia FARME-b y FARME-sc en pacientes con AR.

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Una GPC de la American College of Rheumatology (ACR) sobre el uso de los FARME-b en el tratamiento de AR (Singh et al. 2012). No fue incluida por tener más de dos años de antigüedad.
- Una GPC de la Canadian Rheumatology Association (CRA) sobre el manejo farmacológico de AR (Bombardier et al. 2012). No fue incluida por tener más de dos años de antigüedad.
- Una GPC de la Sociedad Chilena de Reumatología (SOCHIRE) sobre el manejo farmacológico de AR (SOCHIRE 2004). No fue incluida por tener más de dos años de antigüedad.
- Una GPC de la British Society for Rheumatology (BSR) sobre la terapia con anti-TNF en AR (Ding et al. 2010). No fue incluida por tener más de dos años de antigüedad, se encuentra actualmente en revisión.
- Una GPC de la Japanese College of Rheumatology (JCR) sobre el uso de infliximab y etanercept en AR (Miyasaka and Koike 2007). No fue incluida por tener más de dos años de antigüedad.

- Una GPC de la SBR sobre el tratamiento de AR (Mota et al. 2012). No fue incluida por tener más de dos años de antigüedad.

Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- La ETS de NICE "Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed" (National Institute for Health and Care Excellence 2016). ETS que evalúa el uso de diversos FARME-b, entre ellos infliximab y etanercept en el tratamiento de AR, además de realizar un análisis de costo-efectividad.

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- La ETS de Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - "Long-term Clinical and Cost-Effectiveness of Infliximab and Etanercept for Rheumatoid Arthritis" (CADTH 2007). No fue incluida por tener más de cinco años de antigüedad.
- La ETS de NICE - "Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor" (NICE 2013). No fue incluida por tener más de cinco años de antigüedad.

Revisiones sistemáticas y metaanálisis (MA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- La RS de CADTH - "Drugs for the Management of Rheumatoid Arthritis: Clinical Evaluation" (CADTH 2018).
- La RS de Singh, J. Hossain, A. Tanjong, E. et al., 2017 - "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 (Review)" (Singh et al. 2017).

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- El MA - "Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials" (Tarp et al. 2017). Analiza los beneficios y riesgos de los FARME-b como monoterapia en AR, mientras que la indicación de infliximab es junto con MTX.
- El MA - "Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis" (Alfonso-Cristancho et al.

2017). Realiza la comparación indirecta de los FARME-b a través de tocilizumab, sólo, o con metotrexato, más no permite responder la pregunta PICO.

- El MA - *"Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naïve or inadequately responsive to methotrexate"* (Pierresnard et al. 2013). Analiza los FARME-b de manera conjunta, y en comparación con MTX, por lo que no permite responder la pregunta PICO.
- El MA - *"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"* (Salliot et al. 2011). Este estudio analiza a los agentes biológicos de manera conjunta, por lo que no permite responder la pregunta PICO. Además de superar el límite de antigüedad requerido.
- La RS - *"Safety of synthetic and biological DMARDs: a systemic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis"* (Ramiro et al. 2017). Este estudio analiza a los FARME-sc de manera conjunta, por lo que no permite responder la pregunta PICO.
- El MA - *"Tailored First-Line Biologic Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis, Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis"* (Cantini et al. 2016). Este estudio analiza a los FARME-sc de manera conjunta, por lo que no permite responder la pregunta PICO.

Evaluaciones económicas (EE)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Cárdenas, M. De la Fuente, S. Font, P. et al., 2016 - "Real-world cost-effectiveness of infliximab, etanercept and adalimumab in rheumatoid arthritis patients: results of the CREATE registry" (Cárdenas et al. 2016b).
- Fragoulakis, V. Vitsou, E. Hernandez, A. et al., 2015 - "Economic evaluation of anti-TNF agents for patients with rheumatoid arthritis in Greece" (Fragoulakis et al. 2015).

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Coyle, D. Judd, M. Blumenauer, B. et al., 2006 - *"Infliximab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation"* [Technology report no 64] (CADTH 2006). Es una publicación de hace más de 12 años, realiza la comparación con etanercept a dosis de 25 mg, y se puede apreciar que el precio por medicamento es mayor para infliximab, caso contrario a lo que sucede actualmente.

- Cárdenas, M. Font, P. De La Fuente-Ruiz, S. et al., 2016 - "Long-term cost-effectiveness analysis of infliximab, etanercept and adalimumab in rheumatoid arthritis patients in real life clinical practice" (Cárdenas et al. 2016a). Sólo se tiene acceso al resumen del estudio.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Al realizar la búsqueda de la evidencia científica para poder responder la pregunta clínica PICO de interés del presente dictamen, no se identificaron estudios que realicen una comparación directa entre estos dos FARME-b. Además, predominó la comparación entre los FARME-b como grupo de medicamentos, en comparación con placebo, MTX u otro comparador. Es así como se ha tomado en cuenta las recomendaciones de las GPC, y las conclusiones de las ETS y RS que realicen comparaciones indirectas o que contribuyen en la respuesta de la pregunta clínica PICO de manera significativa.

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Smolen, J. Landewé, R. Bijlsma, J. et al., 2017 – "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update" (Smolen et al. 2017)

Esta guía elaborada por la EULAR es la actualización de la versión del año 2013 que realiza recomendaciones sobre el manejo de la AR mediante FARME-sc y FARME-b. Basa sus recomendaciones teniendo en cuenta un balance entre la eficacia clínica, funcional y estructural, así como la seguridad, el costo y la percepción del paciente. Clasificaron los niveles de evidencia de acuerdo con lo establecido por el "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine" (CEBM 2009): 1a) Revisiones sistemáticas con ECA homogéneos, 1b) ECA individuales con IC estrechos, 1c) Serie de casos, 2a) Revisiones sistemáticas de estudios de cohorte homogéneos, 2b) Estudios de cohorte individuales de baja calidad, 2c) Estudios ecológicos, 3a) Revisiones sistemáticas de estudios de caso-control homogéneos, 3b) Estudios individuales de caso-control, 4) Serie de casos, cohortes de baja calidad y estudios de caso-control, y 5) Opinión de expertos sin evaluación crítica o basada en fisiología, investigación incipiente o fundamentos.

Esta GPC refiere que todos los FARME-b (entre ellos infliximab y etanercept) pueden ser empleados en el tratamiento de AR, sin haber un orden jerárquico entre ellos y no existen diferencias significativas en el riesgo de infecciones al comparar entre los FARME-b. Los autores no refieren el nivel de la evidencia ni la fuerza de la recomendación, pero se basa en los estudios de Ramiro et al., 2017, el cual es una RS de la seguridad de los FARME-b y FARME-sc, el estudio de Chatzidionysiou et al., 2016 y en el estudio de Schoels et al., 2012 que compara la eficacia y seguridad del

tratamiento posterior a la falla terapéutica a anti-TNF (Chatzidionysiou et al. 2016; Schoels et al. 2012; Ramiro et al. 2017).

Comentarios

Esta GPC revisa el manejo de la AR mediante FARME-sc y FARME-b, con respecto a la información de relevancia para nuestra pregunta PICO esta guía concluye que los FARMES-b disponibles para el tratamiento de la AR son similares en términos de eficacia y seguridad, por lo que no existe una preferencia entre estos. Entre los estudios empleados como sustento para las recomendaciones de esta GPC, el artículo de Ramiro et al., 2017 es el estudio que se enfoca en la población de la pregunta clínica PICO al analizar la seguridad de los FARME de manera general. Con respecto al estudio de Chatzidionysiou et al., 2016, no se tiene acceso al artículo.

Louthrenoo, W. Kasitanon, N. Katchamart, W. et al., 2017 – “2016 updated Thai Rheumatism Association Recommendations for the use of biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis” (Louthrenoo et al. 2017)

Esta guía ha sido elaborada por la asociación tailandesa de reumatología o “Thai Rheumatism Association” (TRA) con el objetivo de definir el uso adecuado de etanercept, infliximab, rituximab, abatacept, tofacitinib y tocilizumab para el tratamiento de la AR. Para ello, realizaron una búsqueda bibliográfica de la evidencia publicada entre enero del 2000 y junio del 2015, lo que permitió generar 13 recomendaciones sobre la clasificación y el tratamiento de la AR, los cuales fueron categorizados según la evidencia que los sustente (Harbour and Miller 2001).

Respecto a la información de interés para el presente dictamen, los elaboradores de la guía refieren que los FARME-b tienen una eficacia comparable entre sí, y que cualquiera de ellos puede ser empleado como terapia biológica de primera línea tras la falla terapéutica o intolerancia a los FARME-sc (Nivel de evidencia 1B) (Pierreisnard et al. 2013; Salliot et al. 2011).

Comentarios

Esta GPC tiene la ventaja de incluir una revisión sistemática, clasificar sus recomendaciones de acuerdo con el nivel de evidencia y sustentar la pertinencia de tales recomendaciones en un consenso de expertos, aspectos que favorece la calidad metodológica de la guía. Finalmente, esta GPC permite responder a la pregunta PICO ya que recomienda el uso de FARME-b como terapia biológica de primera línea, sin preferencias entre uno de ellos, lo que permite proponer que el costo del medicamento sea el elemento decisor de selección.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

NICE – “Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed (TA375)” (National Institute for Health and Care Excellence 2016)

Esta ETS de NICE tuvo el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y costo-efectividad (ACE) de varios agentes biológicos, entre ellos infliximab y etanercept. Con respecto a la pregunta clínica PICO, sólo un estudio realiza la comparación directa entre infliximab y etanercept, el estudio de De Filippis et al., 2006. Mientras que para realizar el análisis de costo-efectividad, se emplearon 30 estudios para realizar las comparaciones indirectas.

Desenlaces de eficacia

Esta ETS muestra resultados sobre las probabilidades que tienen los pacientes que ya recibieron MTX en obtener un objetivo terapéutico (respuestas ACR y EULAR) al recibir un FARME-b. La ETS refiere que las diferencias entre las probabilidades de lograr los objetivos terapéuticos señalados en la Tabla 3 no son estadísticamente significativas

Tabla 3. Probabilidades de obtener objetivo terapéutico en pacientes que ya han recibido MTX

Productos farmacéuticos	Respuesta EULAR moderada	Respuesta EULAR buena	ACR 20	ACR 50	ACR 70
Infliximab + MTX	0.69 (0.44 – 0.87)	0.24 (0.08 – 0.49)	0.57 (0.45–0.68)	0.34 (0.23–0.45)	0.16 (0.10–0.24)
Etanercept + MTX	0.89 (0.43 – 1.0)	0.52 (0.08 – 0.93)	0.69 (0.56–0.80)	0.46 (0.33–0.59)	0.25 (0.15–0.37)

Para la comparación infliximab versus etanercept, NICE concluye que ambas tienen eficacia similar y que, por lo tanto, se debe iniciar con el medicamento de menor costo (teniendo en cuenta el precio por dosis, dosis requerida y costo de la administración). Dicha conclusión se basó en el estudio observacional de etiqueta abierta de De Filippis et al., 2006 que evaluó la eficacia de infliximab y etanercept en 32 pacientes con AR. Los resultados de este estudio mostraron que según el punto de corte que se realizaba para evaluar la eficacia del tratamiento, ya sea a las 14, 22 o 52 semanas infliximab o etanercept presentaba mejor rendimiento que su comparador. Con respecto a la calidad de vida, infliximab se muestra superior a las 14 semanas, mientras que etanercept muestra mayor puntajes a las semanas 22 y 52 al evaluar calidad de vida (De Filippis et

al. 2006). Este estudio no fue incluido en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen por ser un estudio observacional de etiqueta abierta y sólo incluir 32 pacientes.

Desenlaces de costos y análisis de costo-efectividad

Al analizar los pacientes que han recibido previamente FARME, la razón incremental de costo-efectividad (ICER, por sus siglas en inglés *incremental cost-effectiveness ratio*) bordea los £ 30 000 por año de vida ajustado por calidad o "per quality-adjusted life year" (QALY, por sus siglas en inglés) al comparar FARME-b con FARME-cs. Asimismo, los autores refieren que ningún FARME-b ha mostrado ser consistentemente más costo efectivo que otro FARME-b.

NICE refiere un costo de medicamento de £ 178.75 para etanercept 50 mg (precio del año 2015) y un costo total anual de £ 9295 (asumiendo 52 dosis), mientras que el costo de infliximab 100 mg fue de £ 419.62, por lo que, asumiendo la dosis para un paciente de 70 kg, el costo total anual de infliximab es de £ 10 070.88 para un paciente nuevo y de £ 8812.02 para un paciente continuador. Se debe tener en cuenta que estos precios fueron negociados entre NICE y la farmacéutica, por lo que varía según el sistema de salud y el precio que tenga el medicamento en el mercado local.

Con respecto al análisis de costo-efectividad de la terapia realizada por dos farmacéuticas (AbbVie ® y Pfizer ®), estos refieren que etanercept más MTX es la terapia que tiene mejor costo-efectividad al ser comparado con los demás FARME-b, entre ellos infliximab, al tener un ICER de £ 16 571 y £ 20 520 por AVAC (años de vida ajustados a calidad) ganado respectivamente, en pacientes con AR severo, previamente tratado con metotrexato. Sin embargo, esta conclusión no puede ser aplicada a nuestra realidad dado que los costos de los medicamentos evaluados se encuentran reducidos para la sanidad de Inglaterra, lo que difiere al contexto de EsSalud; por ello, el tema de costo-efectividad es un análisis que debería realizarse de manera particular para cada sistema de salud.

Análisis crítico

Esta ETS brinda la recomendación de elegir el FARME-b de menor costo, dado que existe una similitud en lo que respecta a la eficacia y el análisis de costo-efectividad. Esta ETS muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre infliximab y etanercept para conseguir los objetivos terapéuticos (respuesta EULAR moderada, respuesta EULAR buena, ACR 20, ACR 50 y ACR 70) en pacientes que ya han recibido MTX, el cual es la población objetivo del presente dictamen preliminar, confirmándose lo mencionado inicialmente, sobre la similitud de la eficacia entre el uso de ambos FARME-b.

Por otro lado, al analizar el costo del tratamiento, NICE realizó una comparación de los promedios de los ICER de las terapias con FARME-b, sin especificar medicamentos, en



distintas poblaciones (pacientes que han recibido FARME-cs previamente o no, uso de FARME-b como monoterapia o en conjunto con MTX e incluso según la severidad de AR), y por otro lado reporta el análisis de costo-efectividad reportado por dos farmacéuticas donde refieren que etanercept es la opción más costo-efectiva. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el precio del medicamento se encuentra modificado en base a un acuerdo confidencial entre NICE y la empresa fabricante del medicamento. Como se puede apreciar, el costo de etanercept para el sistema sanitario del Reino Unido es inferior a la mitad del precio de infliximab, lo que no ocurre en el contexto de EsSalud, en donde infliximab es el medicamento con menor costo (basado en la información obtenida del sistema SAP).



Finalmente, se debe tener en cuenta que el análisis llevado a cabo por NICE se enfocó en analizar el costo de acuerdo al ICER promedio según el tipo de terapia con FARME-b, mas no especificando cada medicamento, mientras que la comparación directa entre infliximab y etanercept se puede apreciar en lo reportado por las farmacéuticas, teniendo en cuenta los costos de los medicamentos establecidos en un acuerdo confidencial entre NICE y las farmacéuticas. Con respecto a la pregunta clínica PICO, esta ETS muestra que la eficacia de infliximab y etanercept es variable según el momento en que se realiza la medición, siendo ambas consideradas eficaces para el tratamiento de AR, y que si bien hay reportes que etanercept más MTX es la terapia con mejor costo-efectividad, se debe tener en cuenta la relación que existe entre los medicamentos varía significativa en cada sistema de salud, lo que afecta el resultado final del análisis mencionado.



iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

CADTH – “Drugs for the Management of rheumatoid Arthritis: Clinical Evaluation”
(CADTH 2018).

El objetivo del presente metaanálisis en red (NMA, por sus siglas en inglés network meta-analysis) de ECA, elaborado por CADTH, fue evaluar los beneficios y riesgos de los medicamentos empleados en el tratamiento de AR moderada a severa en pacientes refractarios o intolerantes a MTX. Para ello se realizó una revisión sistemática de estudios publicados hasta marzo del año 2017 en MEDLINE, la librería Cochrane y PubMed. Se registró el protocolo en el registro internacional PROSPERO.

El desenlace primario fue la mejoría del paciente, medido a través de ACR 50; mientras que los desenlaces secundarios fueron: mejoría del paciente, medido a través de ACR 20 y ACR 70, severidad de enfermedad (DAS 28), grado de discapacidad (HAQ-DI), remisión (DAS 28 < 2.6), y calidad de vida relacionado con el estado de salud (SF-36). Asimismo, con respecto a los desenlaces de seguridad, el desenlace primario fue el retiro del estudio por eventos adversos, y los desenlaces secundarios, los eventos adversos serios y mortalidad. Para realizar las comparaciones indirectas, se empleó la metodología de NMA Bayesiana para calcular los OR y los IC al 95 %. A continuación,

se describen los resultados obtenidos para los desenlaces incluidos en la pregunta PICO establecida en el presente dictamen. Si bien no presentan los valores p de los valores OR, los autores de la NMA resaltaron en color verde los resultados estadísticamente significativos al tratamiento, y en color rojo, los resultados estadísticamente significativos al control, mientras que los que los resultados no resaltados eran estadísticamente no significativos.

Resultados

Desenlace primario: ACR 50 (mejoría del paciente)

Este NMA incluye siete estudios que responden la pregunta pico para este desenlace a través de placebo más MTX (tres estudios que analizan el uso de etanercept más MTX, y 4 estudios que analizan el uso de infliximab más MTX).

Al comparar el desenlace primario ACR 50 de infliximab más MTX con el de etanercept más MTX se obtuvo un OR de 0.76 (IC 95 % 0.34 a 1.59) por lo que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría clínica superior al 50 % o ACR 50.

Desenlace secundario: DAS 28 (severidad de enfermedad)

Este NMA incluye tres estudios que responden la pregunta pico para este desenlace a través de placebo más MTX (2 estudios que analizan el uso de etanercept más MTX, y un estudio que analiza el uso de infliximab más MTX).

Al comparar los efectos de etanercept más MTX versus infliximab más MTX sobre el DAS 28 se obtuvo una diferencia media estandarizada de 0.21 (-2.67 a 3.05) por lo que no se apreció una diferencia en la severidad de la enfermedad que sea estadísticamente significativa.

Desenlace secundario: eventos adversos serios

Este NMA incluye siete estudios que responden la pregunta pico para este desenlace a través de placebo más MTX (un estudio que analiza el uso de etanercept más MTX, y cinco estudios que analizan el uso de infliximab más MTX).

Al comparar los eventos adversos serios entre etanercept más MTX e infliximab más MTX se obtuvo un OR de 0.51 (IC 95 % 0.24 a 1.05), por lo que se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos agentes biológicos.

Desenlace secundario: infecciones serias

Este NMA incluye cinco estudios que responden la pregunta pico para este desenlace a través de placebo más MTX (tres estudios que analizan el uso de etanercept más MTX y dos estudios que analizan el uso de infliximab más MTX).

No se realiza una comparación indirecta entre infliximab más MTX y etanercept más MTX sobre la incidencia de infecciones serias, sin embargo, al comparar estos agentes

biológicos con placebo más MTX, no se encontraron resultados estadísticamente significativos.

Análisis crítico

Con respecto a la calidad metodológica, esta NMA cumple con los criterios establecidos por la herramienta AMSTAR 2, con respecto a la elaboración del protocolo previo al estudio, al filtro de los estudios y la extracción de los datos evitando la duplicidad de evidencia. Si bien no se detalla adecuadamente los estudios que respaldan cada uno de las conclusiones sobre el efecto de los FARME-b en los desenlaces clínicos. Se analizó el riesgo de sesgo de publicación al evaluar posibles asimetrías en los desenlaces finales, los cuales no fueron encontrados, demostrando un bajo riesgo de dicho sesgo.

Por otro lado, aunque la NMA tuvo en cuenta el impacto de la variabilidad del diseño de los estudios, se debe considerar que aproximadamente un tercio de los estudios tuvo un diseño adaptativo, y/o presentaba variaciones en las dosis o en las terapias previas que los pacientes habían recibido, lo que genera heterogeneidad entre los estudios. Se debe tener en cuenta que los estudios adaptativos reducen el tiempo de tratamiento al detener el estudio cuando los sujetos de estudio no alcanzan el objetivo terapéutico, para luego continuar con el tratamiento a etiqueta abierta, con una terapia de rescate o para recibir otro medicamento. Es así como, a pesar de estandarizar la evidencia para ser analizada y evaluar estudios adaptativos se observa una heterogeneidad moderada a sustancial en los desenlaces ACR 20, ACR 50 y DAS 28, y una heterogeneidad mínima en los desenlaces ACR 70, eventos adversos y retiro del estudio por eventos adversos.

Con respecto a nuestra pregunta PICO, este NMA concluye que no hay evidencia suficiente que permita identificar alguna diferencia entre IFX más MTX y etanercept más MTX sobre la eficacia, medido mediante ACR 50. Asimismo, se menciona que estos resultados son consistentes con los de estudios previos, que también muestran la no diferencia en la eficacia entre estos agentes biológicos en pacientes con AR (Buckley et al. 2015; Choi et al. 2017; Devine, Alfonso-Cristancho, and Sullivan 2011; Singh et al. 2017).

Con respecto a los otros desenlaces analizados, como DAS 28, HAQ-DI, ocurrencia de eventos adversos serios, infecciones serias, no se observaron resultados estadísticamente significativos al comparar el tratamiento de infliximab más MTX con etanercept más MTX de manera indirecta a través de placebo más MTX.

Cabe mencionar que los mismos autores de la evaluación listan como importantes limitaciones metodológicas, la gran variabilidad entre los estudios incluidos, y el número reducido de pacientes reclutados en algunos estudios, esto último incrementando el riesgo de error tipo II, en el cual no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa a pesar de existir. Esto conlleva a la recomendación de tener que realizar



más estudios, de mayor envergadura, y en lo posible que realicen comparaciones directas entre los FARME-b. A pesar de ello, este NMA muestra conclusiones semejantes a los sostenidos por las GPC y ETS, donde se manifiesta que no existe una diferencia significativa entre infliximab más MTX y etanercept más MTX, con respecto a la eficacia y seguridad en pacientes con AR refractarios o intolerantes a la terapia convencional.

Singh, J. Hossain, A. Tanjong, G et al., 2017 – “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 (Review)” (Singh et al. 2017)



El objetivo de esta RS de Cochrane es evaluar la eficacia y seguridad de agentes biológicos (abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab y tofacitinib, comparándolos con MTX, FARME-sc, placebo o alguna combinación de estos en pacientes adultos con AR refractarios a FARME-sc. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática de ECA publicados en MEDLINE y EMBASE desde 1946 a 2015. Se hizo la valoración de los riesgos de sesgo y la evaluación de los ECA de acuerdo a los lineamientos GRADE. Se empleó la comparación de tratamiento mixtos Bayesiano para determinar los estimados del NMA. Se incluyeron 90 ECA para el análisis cualitativo, y 79 para el análisis cuantitativo, dentro de los cuales se incluyó a un estudio de infliximab y 3 de etanercept. Se definieron como desenlaces a ACR 50, el puntaje HAQ, remisión, progresión radiográfica, retiro de sujetos por eventos adversos, eventos adversos serios y cáncer.



Resultados

Desenlace primario: ACR 50

Al comparar infliximab más MTX / cualquier FARME con etanercept más MTX / cualquier FARME, se obtiene un OR de 0.95 (IC 95 % 0.57 a 1.59) en la respuesta ACR 50, siendo estadísticamente no significativo.

Desenlace primario: puntaje HAQ

Al comparar el puntaje del cuestionario de calidad de vida (HAQ) de infliximab más MTX/FARME con etanercept más MTX/FARME se obtiene una diferencia de medianas de -0.25 (IC 95 % -0.48 a -0.03). Como se puede observar, este resultado resulta marginalmente significativo en la reducción al presentar un límite superior cercano a 0, que significa la ausencia de efecto sobre la variable estudiada.

Desenlace primario: progresión radiográfica

Al comparar infliximab más MTX/FARME con etanercept más MTX/FARME, se obtiene una diferencia de medianas de -3.80 (IC 95 % -11.2 a 4.54), siendo estadísticamente no significativo.

Desenlace de seguridad: retiro de sujetos del estudio por eventos adversos

Al comparar infliximab más MTX/FARME con etanercept más MTX/FARME, se obtiene un OR de 0.51 (IC95 % 0.32 a 0.80) en el retiro de sujetos del estudio por eventos adversos, siendo estadísticamente no significativo.

Desenlace de seguridad: eventos adversos serios

Al comparar infliximab más MTX/FARME con etanercept más MTX/FARME, se obtiene un OR de 1.13 (IC95 % 0.72 a 1.78) en la ocurrencia de eventos adversos serios, siendo estadísticamente no significativo.

Análisis crítico

Se puede observar que esta RS no se realizó un protocolo previo a la RS y los autores no refieren haber realizado un filtrado de los duplicados, sólo hubo un criterio de inclusión de la evidencia el cual consistió en que debían ser ECA de pacientes con AR con respuesta incompleta a FARME-cs. Además, esta RS de Cochrane analiza los ECA publicados hasta el 2015 y refiere que hay un reporte deficiente de posibles sesgos (asignación, detección y reporte) en ellos.

Dentro de todas las comparaciones que se realizaron en esta, al comparar infliximab más MTX con etanercept más MTX, se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en la respuesta ACR 50, la detención de la progresión radiográfica de la enfermedad, el número de sujetos que se retiran de los estudios por la ocurrencia de algún evento adverso, y la ocurrencia de eventos adversos serios. El único desenlace, donde se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre las terapias con infliximab más MTX y etanercept más MTX es el puntaje HAQ (calidad de vida), sin embargo, el resultado es marginalmente significativo ya que el límite superior bordea la ausencia de efecto de la variable estudiada el cual consiste en la valoración del estado de salud.

Finalmente, respondiendo la pregunta clínica PICO, esta RS indica que no existe diferencias estadísticamente significativas entre infliximab y etanercept con respecto a la eficacia del tratamiento, medido a través de ACR 50, ni con respecto a la seguridad, medido a través de la ocurrencia de eventos adversos serios y el retiro de sujetos de estudio por eventos adversos. Con respecto a la diferencia significativa en el puntaje HAQ, se debe entender que es una valoración subjetiva y no es considerado un desenlace final del tratamiento. Es así que esta RS fortalece la postura acerca de la similitud con respecto a la eficacia y seguridad entre infliximab y etanercept.

iv. EVALUACIONES ECONÓMICAS

Cárdenas, M. De la Fuente, S. Font, P. et al., 2016 – “Real-world cost-effectiveness of infliximab, etanercept and adalimumab in rheumatoid arthritis patients: results of the CREATE registry” (Cárdenas et al. 2016b)

El objetivo de este estudio fue realizar una evaluación económica del uso de infliximab y de etanercept para el tratamiento de pacientes con AR desde la perspectiva del sistema de salud español. La efectividad del tratamiento fue calculada de acuerdo a la obtención de la remisión clínica a los 2 años de tratamiento, y el costo fue analizado en dos escenarios: 1) analizando el costo directo que representa para el sistema de salud, y 2) analizando sólo el costo del medicamento. Asimismo, se tuvo en cuenta como desenlace de eficacia la valoración de DAS 28, ya sea como remisión clínica (DAS 28 <2.6) o un estado de baja actividad de la enfermedad (DAS 28 < 3.2) o “low disease activity state” (LDAS).

Se empleó el registro CREATE del Hospital Universitario de Córdoba para obtener la información de los pacientes con AR que inician terapia biológica entre enero 2007 y diciembre 2012, y que tuvieron un seguimiento por 2 años. Se analizaron las características demográficas de los pacientes, así como los indicadores de la actividad de la enfermedad, dentro de los cuales se tiene al número de articulaciones con dolor, número de articulaciones con edema, sedimentación eritrocitaria, proteína C reactiva y DAS 28.

Para iniciar la terapia biológica se tuvo en consideración las características de los pacientes y de los medicamentos. En caso se determinaba que no había ninguna restricción de uso (imposibilidad de acudir al hospital, de autoadministrarse el tratamiento, presencia de enfermedad inflamatoria intestinal), se indicaba el medicamento de menor costo.

Un aspecto importante que tiene impacto directo sobre el costo de la terapia es la forma en que se realiza la dosificación de infliximab en los pacientes. En este estudio, el costo del tratamiento fue ajustado por los mg de infliximab que recibió el paciente dado que las dosis eran preparadas en la farmacia del hospital. Otro aspecto a tener en cuenta es que, si bien los precios se determinaron en el año 2014, el hospital realizó periódicamente negociaciones con los laboratorios para obtener precios menores.

Para evaluar la efectividad del tratamiento, se realizó un análisis por intención a tratar. También se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas, un análisis bivariado de las variables cualitativas con ANOVA, chi cuadrado y test de Fisher, así como un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para determinar la distribución del tiempo al objetivo terapéutico. Asimismo, se llevó a cabo una regresión logística múltiple para determinar los factores predictivos de la remisión clínica.

Resultados

Se incluyeron 130 pacientes, de los cuales 55 recibieron infliximab y 44 etanercept. Al evaluar la efectividad del tratamiento a los dos años, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre infliximab y etanercept en el porcentaje de pacientes que obtuvieron remisión clínica (29.1 % y 22.7 %, respectivamente), ni en los que presentaron LDAS (47.3 % y 54.5 %, respectivamente).

Tabla 4. Comparación de precios de infliximab y etanercept según escenario y desenlace de eficacia analizado

	Infliximab	Etanercept	
Escenario 1: costos directos totales			
Remisión	€ 87 040 (€ 78 496 – € 95 584)	€ 102 683 (€ 94 559 – € 110 807)	NS
LDAS	€ 53 549 (€ 48 292 – € 58 805)	€ 42 769 (€ 39 385 – € 46 153)	P ≤ 0.029
Escenario 2: costos directos del medicamento			
Remisión	€ 71 765 (€ 63 694 – € 79 835)	€ 93 979 (€ 86 044 – € 101 915)	P ≤ 0.001
LDAS	€ 44 151 (€ 39 186 – € 49 116)	€ 39 144 (€ 35 839 – € 42 449)	NS

La Tabla 4 muestra los costos de las terapias con infliximab y etanercept, analizados en los dos escenarios, donde se toma en cuenta el costo directo total, o sólo el costo directo del medicamento, así como según el desenlace de eficacia remisión clínica o LDAS. Es así como se observa que, si se toma como referencia LDAS o estado de enfermedad de baja actividad, la terapia con etanercept es la que tiene menor costo, mientras que al analizar el costo limitándose al costo del medicamento, la terapia con infliximab tiene menor costo que la terapia con etanercept, siendo estadísticamente significativo.

Con respecto a la seguridad, 24 % de lo que recibieron etanercept y 15 % de los pacientes que recibieron infliximab suspendieron el tratamiento por presentar eventos adversos. Los principales motivos para la suspensión del tratamiento fue reacción a la infusión y reacción cutánea para infliximab y etanercept, respectivamente.

Análisis crítico

Se debe tener en cuenta que el presente estudio fue observacional, no aleatorizado y de etiqueta abierta, por lo que disminuye el nivel de evidencia debido a que se incrementa el riesgo de sesgos, principalmente de selección y de información. Sin embargo, la evidencia obtenida se basa en el registro CREATE de España y evalúa el seguimiento de los pacientes por dos años.



En el análisis de costo-efectividad se observó que tanto infliximab como etanercept tenían una efectividad y un perfil de seguridad similar, es así como se llega a la conclusión que, a los dos años de tratamiento, al analizar el costo directo que significa para el sistema de salud, no existían diferencias significativas entre ambos tratamientos. Mientras que, al enfocarse en el costo del medicamento para obtener el objetivo terapéutico de remisión clínica, infliximab resultó más costo-efectivo que etanercept en el tratamiento de pacientes con AR refractarios o intolerantes a terapia convencional. De ahí que las estimaciones de costo-efectividad pueden variar según la perspectiva y el contexto del sistema de salud en las que son evaluadas.

Fragoulakis, V. Vitsou, E. Hernandez, A. et al., 2015 – “Economic evaluation of anti-TNF agents for patients with rheumatoid arthritis in Greece” (Fragoulakis et al. 2015)



El presente estudio consiste en una evaluación económica del costo anual promedio del uso de agentes anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab) en pacientes con AR moderada a severa en Grecia. Debido a que la evidencia muestra que las tres terapias no presentan diferencias significativas en los que respecto a la eficacia y seguridad al evaluar comparaciones indirectas a través de ECA controlados con placebo se realizó un análisis de costo-minimización calculando los costos directos del uso de etanercept, infliximab y adalimumab con un año de duración.



Se realizó una encuesta por teléfono a 96 reumatólogos por dos meses durante el año 2013 acerca de las características de los pacientes y los patrones de las terapias brindadas (dosis y frecuencia de las terapias). Se tuvo en cuenta como costo total al precio del medicamento, al costo de la administración y uso de las instalaciones hospitalarias.

Los autores muestran una tabla con los precios empleados en el análisis, dentro de los cuales etanercept 50 mg tiene un costo unitario de € 189.24, infliximab 100 mg de € 426.00, MTX 2.5 mg de € 0.036, costo de la visita al médico € 5.00 y el costo de la hospitalización de día de € 85.00.

Resultados

El costo anual total promedio para un paciente nuevo y continuador que recibe etanercept más MTX fue de € 9857 y € 9852 respectivamente. Y que al ser comparado con infliximab más MTX, se observa que etanercept más MTX genera un ahorro en el costo total anual de € 1871 y € 1490 respectivamente.


Análisis crítico

Se debe tener en cuenta que esta evaluación económica fue basada en el tratamiento por un año, siendo la AR una enfermedad crónica y por ende requiere un tratamiento de


largo plazo. Asimismo, que la información en que se ha basado esta evaluación tiene alto riesgo de sesgo al basarse en llamadas telefónicas a especialistas. Por último, se debe tener en cuenta el costo unitario de los medicamentos, donde la diferencia de los precios es notoria, siendo el precio de infliximab más de 2.2 veces el precio de etanercept, siendo esta realidad distinta en EsSalud. Con respecto a la pregunta clínica PICO, si bien esta evaluación económica indica a etanercept más MTX como la terapia con menor costo total anual promedio, se debe tener en cuenta que el precio unitario es distinto al de EsSalud y que es el que define el costo final de la terapia biológica. Es así como se concluye que estos resultados no son aplicables a la realidad de EsSalud.




V. DISCUSIÓN



La AR es una enfermedad sistémica, crónica, inflamatoria y autoinmune que afecta de manera progresiva e irreversible a las articulaciones sinoviales generando edema, rigidez, dolor, además de generar complicaciones a nivel del sistema cardiovascular, pulmonar, esquelético y del estado psicológico (McInnes & Schett, 2011). El tratamiento de la AR tiene la finalidad de generar la remisión clínica y así frenar el deterioro de las articulaciones.



En el Petitorio Farmacológico de EsSalud, los medicamentos dirigidos al tratamiento de la AR se dividen en dos líneas de tratamiento: la primera línea, compuesto por los FARME-sc, como metotrexato, leflunomida, sulfasalazina y hidroxicloroquina, y los corticoides; y la segunda línea, compuesta por los FARME-b como los agentes anti-TNF infliximab y etanercept y el agente anti-CD20 rituximab. Adicionalmente, se encuentra aprobado el uso de tofacitinib para pacientes con AR moderada a severa con falla a anti-TNF y anti-CD20 mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018



Dada la necesidad de estandarizar los procedimientos en la práctica clínica asistencial en EsSalud, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar qué FARME-b disponible en el Petitorio Farmacológico (infliximab versus etanercept) debe ser priorizado para el inicio de la terapia biológica de la AR en pacientes intolerantes o refractarios a la terapia convencional.

Tras la búsqueda de la evidencia publicada hasta marzo de 2019, en relación a la eficacia, la seguridad y el costo de infliximab, en comparación con etanercept, en pacientes con AR intolerantes o refractarios a terapia convencional, se identificaron dos GPC, una ETS, dos RS y dos evaluaciones económicas.

Con respecto a las GPC, la GPC EULAR, actualizada al año 2016, manifiesta que no existe una preferencia entre los FARME-b, por lo que la decisión de escoger uno de ellos se debería basar en el costo de la terapia (Smolen et al, 2017). Por otro lado, la GPC de la TRA del año 2017 refiere que tanto infliximab como etanercept tienen una eficacia comparable entre sí, y que cualquier FARME-b puede ser empleado como terapia biológica de primera línea, al haber falla terapéutica o intolerancia a los FARME-sc (Louthrenoo et al, 2017).

La ETS de NICE también refiere que existe una similitud entre los FARME-b con respecto a la eficacia, y que es el costo el factor decisor en la elección del FARME-b. En este documento también se menciona que etanercept más MTX es el FARME-b con mejor relación costo-efectividad en comparación con infliximab en pacientes con AR refractarios o intolerantes a FARME-cs (National Institute for Health and Care Excellence 2016). Sin embargo, se debe tener en cuenta que el precio de los medicamentos estuvo concertado entre NICE y el fabricante, observándose que etanercept tenía un costo

unitario inferior a la mitad del costo de infliximab, realidad que no se da en EsSalud, donde si bien el costo unitario de etanercept es inferior a infliximab, el tratamiento anual con infliximab es el que tiene menor costo de manera significativa.

Por otro lado, el MA publicado por CADTH en el año 2018, concluye que no hay evidencia suficiente que permita identificar alguna diferencia en la eficacia, medido mediante ACR 50, entre los agentes biológicos de interés, ni se han encontrado diferencias estadísticamente significativas a nivel de DAS 28, HAQ-DI, ocurrencia de eventos adversos serios e infecciones serias al comparar el tratamiento de infliximab más MTX con etanercept más MTX de manera indirecta (CADTH 2018). Asimismo, la RS de Singh et al., 2017 (revisión Cochrane) compara de manera indirecta la terapia con infliximab más MTX y con etanercept más MTX. Sus resultados muestran que los desenlaces primarios de eficacia (ACR 50 y eventos adversos serios) no presentan diferencias estadísticamente significativas. Si bien, este estudio no incluye un análisis de costos de tratamientos, permite reforzar lo mencionado por las GPC y las ETS, donde se muestra que tanto infliximab como etanercept tienen una eficacia y seguridad similar (Singh et al. 2017).

Además de la evidencia de eficacia y seguridad que no encuentra diferencias entre el infliximab y el etanercept para nuestra población de interés, se identificaron dos evaluaciones económicas que tienen resultados inconsistentes. Si bien ambas evaluaciones se llevaron a cabo en países europeos con altos ingresos económicos, la realizada en España encontró que infliximab tendría un mejor perfil de costo-efectividad en general (Cárdenas et al., 2016b), mientras que la realizada en Grecia encontró que etanercept más MTX tendría un menor costo anual promedio (Fragoulakis et al., 2015). Estas evaluaciones económicas no pueden transferirse directamente al contexto de EsSalud, dado que las características de los sistemas de salud de estos países y su contexto económico difieren de las de EsSalud.

Tomando en cuenta la evidencia que sostiene que infliximab y etanercept presentan una eficacia, efectividad y perfil de seguridad similar en pacientes con AR intolerantes o refractarios a la terapia convencional, para efectos del presente dictamen preliminar se realizó un análisis de costo-minimización, limitado al costo del medicamento, mediante el cual se estimó que el costo anual del tratamiento de la AR con etanercept excedía en S/ 24,519.44 y 26,233.44 a la terapia con infliximab en pacientes nuevos y continuadores, respectivamente.

De este modo, el IETSI valoró como apropiado que infliximab sea utilizado como tratamiento biológico de primera línea en pacientes con AR intolerantes o refractarios a terapia convencional, a menos haya alguna condición que obligue priorizar a etanercept, como la imposibilidad de acudir a un centro hospitalario para recibir el tratamiento vía endovenosa u otra condición que el especialista considere pertinente. Esta recomendación tuvo como principal objetivo el maximizar los beneficios para la salud de los asegurados, pues la indicación y financiación de etanercept en lugar de infliximab

para el tratamiento de AR sin ganar beneficios adicionales para la salud de los pacientes, resultaría en pérdida de recursos necesarios para brindar otros servicios de atención médica.



En reuniones técnicas con el equipo del IETSI, el especialista clínico, autor del presente dictamen, Dr. José Alfaro, sustentó que se deben considerar otros factores antes de optar por el uso de la terapia endovenosa con infliximab, como el acceso venoso adecuado, la tolerancia a la terapia endovenosa, el riesgo de infección de tuberculosis (TB) y los antecedentes de infección de TB. Los dos primeros factores son tomados en cuenta en la información de etiqueta de infliximab aprobada por la FDA en donde se menciona que el uso de infliximab está contraindicado en casos de reacción de hipersensibilidad severa previa a infliximab o hipersensibilidad conocida a algún componente del producto; asimismo, en el Anexo N°1 de condiciones de uso del presente dictamen, se refiere que el uso de infliximab debe suspenderse en caso de intolerancia al mismo. Con respecto, al mayor riesgo de infección por TB y de infecciones oportunistas con el uso de infliximab, sustentado por el especialista mediante una revisión narrativa (Murdaca et al. 2015) y un estudio observacional (Salmon-Ceron et al. 2011), esto no pudo ser corroborado con la evidencia de alta calidad metodológica incluida en el presente dictamen, que establece que no existen diferencias entre infliximab y etanercept en términos de seguridad.



Al respecto, se realizó una búsqueda sistemática adicional de revisiones sistemáticas con metaanálisis cuyo objetivo haya sido evaluar el riesgo de infecciones mediante el uso de agentes anti-TNF. Así, se identificó un meta-análisis de ECA en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante cuyo análisis no mostró diferencias entre infliximab y etanercept en la ocurrencia de alguna infección, infecciones oportunistas, infecciones serias y tuberculosis (Minozzi et al. 2016). Específicamente, se observó que el efecto (*odds ratio*) de infliximab con respecto al placebo o no tratamiento no difería estadísticamente del efecto (*odds ratio*) de etanercept con respecto al placebo o no tratamiento, esto a través del análisis visual de los intervalos de confianza entre ambas comparaciones que mostraba una superposición entre ellos, lo que indica la no existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos agentes.



Sin embargo, esta revisión sistemática de ECA tuvo la limitación de utilizar información muy limitada (basada en pocos eventos) y de realizar comparaciones indirectas, a través del placebo, en una población que incluyó otras condiciones clínicas, además de la de interés, lo que puede afectar la certeza de los resultados informados. Debido a ello, se procedió a revisar la evidencia procedente de estudios observacionales con comparaciones directas entre etanercept e infliximab, identificándose una revisión sistemática con meta-análisis de estudios observacionales (estudios longitudinales o registros), cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de infección por TB en pacientes con AR (Al et al. 2015). Los resultados de esta revisión indicaron que el riesgo de infección por

TB era 2.8 veces mayor en los pacientes tratados con infliximab que en los tratados con etanercept (RR 2.78, IC95 % 2.10 – 3.69, $p < 0.0001$).

Si bien los estudios observacionales tienen la limitación de un mayor riesgo de sesgos que afectan la validez interna de los resultados, en este caso, los estudios observacionales tuvieron la ventaja de presentar información de registros grandes con comparaciones directas entre los medicamentos de interés, y cuyos resultados podrían reflejar de una manera más realista los efectos de los anti-TNF a largo plazo en la práctica clínica diaria. Además, la evidencia de estudios observacionales publicados en diferentes países hasta la actualidad, es consistente en mostrar un mayor riesgo de infecciones por TB en los pacientes tratados con infliximab que en los pacientes tratados con etanercept.

En cuanto a la plausibilidad biológica que explicaría las diferencias en el riesgo de TB entre estos dos anti-TNF, se ha descrito que esta podría basarse en sus diferentes estructuras y mecanismos de acción. Infliximab es un anticuerpo monoclonal de ratón humanizado que se une con alta afinidad al TNF soluble y TNF transmembrana, impidiendo la unión de estas a sus receptores. Por su parte, etanercept es una proteína de fusión del receptor del TNF soluble, que actúa bloqueando el TNF soluble y con menor potencia biológica el TNF transmembrana. Se cree que la gran afinidad de infliximab por el TNF transmembrana y la formación de complejos más estables en comparación con etanercept, llevarían a que infliximab tenga una mayor actividad de citotoxicidad dependiente del complemento, lo que significa que existiría un mayor riesgo de apoptosis en los monocitos, lo que a su vez se traduciría en una mayor susceptibilidad a la TB con el uso de infliximab (Gardam et al. 2003).

Así, considerando que la evidencia revisada procedente de estudios observacionales aporta mayor información que los ECA en relación a la seguridad de infliximab *versus* etanercept en términos de riesgo de infección por TB, que existe plausibilidad biológica para encontrar diferencias en el riesgo de infección por TB entre ambos anti-TNF, y que el Perú es un país endémico de TB con altas tasas de incidencia y transmisión activa (incluidas las formas resistentes), el IETSI encuentra argumentos técnicos para optar por el uso de etanercept sobre el uso de infliximab en pacientes con alto riesgo de infección por TB, de acuerdo con los criterios descritos en el Anexo N° 1.

Al mismo tiempo, se sugiere seguir las recomendaciones específicas para reducir el riesgo de TB elaboradas en la guía de práctica clínica de Louthrenoo et al. (Louthrenoo et al. 2017), considerada en el presente dictamen, que incluyen la exclusión de la existencia de TB activa o latente en todo paciente que vaya a iniciar terapia biológica, y el uso de la quimioprofilaxis con isoniazida cuando corresponda. Por otro lado, esta guía también recomienda la gestión adecuada del riesgo en el tratamiento de la AR mediante el cribado, la monitorización del tratamiento y las vacunaciones.





En resumen, la evidencia procedente de guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos es consistente en demostrar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre infliximab y etanercept en términos de eficacia y seguridad en pacientes con AR intolerantes o refractarios a terapia convencional. Sin embargo, para el caso específico de pacientes con alto riesgo de TB, la evidencia de estudios observacionales con comparaciones directas y gran tamaño de muestra sugiere un mayor riesgo de infección por TB con infliximab en comparación con etanercept en nuestra población de interés. Esta consideración es compartida por el médico especialista que forma parte del equipo redactor del presente dictamen y tendría una plausibilidad biológica basada en sus diferentes estructuras y mecanismo de acción. Por lo tanto, dado que en el contexto de EsSalud infliximab es menos costoso que etanercept y siendo que ambos medicamentos son similares en términos de eficacia y seguridad en general, el IETSI concluye que infliximab debe ser la terapia biológica de primera línea en pacientes con AR intolerantes o refractarios a terapia convencional, mientras que etanercept podría ser utilizado como terapia biológica de primera línea en los casos de alto riesgo de infección por TB.




Por lo expuesto, IETSI recomienda el uso de infliximab como terapia biológica de primera línea en pacientes con AR intolerantes o refractarios a terapia convencional. Los pacientes con alto riesgo de TB podrán recibir etanercept como terapia biológica de primera línea. En ambos casos se procederá según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.


VI. CONCLUSIONES

- 
- Basado en la revisión de la evidencia disponible hasta marzo de 2019 con respecto al uso de infliximab, en comparación con etanercept, en pacientes con AR intolerantes o refractarios a terapia convencional se concluye que el uso de infliximab debe priorizarse antes que el uso de etanercept, ya que la eficacia y seguridad de ambos medicamentos son similares, y el costo anual del tratamiento con infliximab en el contexto de EsSalud es notoriamente inferior al costo anual del tratamiento con etanercept.


 - Esta recomendación tiene como principal objetivo el maximizar los beneficios para la salud de los asegurados, pues la indicación y financiación de etanercept en lugar de infliximab para el tratamiento de AR sin ganar beneficios adicionales para la salud de los pacientes, resultaría en pérdida de recursos necesarios para brindar otros servicios de atención médica.

 - Por lo expuesto, IETSI recomienda el uso de infliximab como terapia biológica de primera línea en pacientes con AR intolerantes o refractarios a terapia convencional. Los pacientes con alto riesgo de TB podrán recibir etanercept como terapia biológica de primera línea. En ambos casos se procederá según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.

VII. RECOMENDACIONES




Realizar las modificaciones correspondientes en el **Anexo N° 6: Listado de Medicamentos de Alto Costo Supervisados**, de la Directiva N° 01-IETSI-ESSALUD-2017, "Normatividad para la autorización y Uso de medicamentos de Alto Costo Supervisados".



Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con infliximab y etanercept y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 01-IETSI-ESSALUD-2017. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

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

- 
- Eficacia (clinimetría DAS 28)
 - Reporte de eventos adversos
 - Valores de PCR o VSG de los últimos 30 días
 - Puntaje de discapacidad (HAQ-DI)
 - Resultados de hemogramas de los últimos 30 días
 - Radiografías de manos y pies con puntuación según escala funcional de Steinbrocker (estadio radiológico)

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Acevedo-Vásquez, Eduardo M. 2012. "Algunos aspectos de la artritis reumatoide en Perú," 7.

Al, Jing Wen, Shu Zhang, Qiao Ling Ruan, Yi Qi Yu, Bing Yan Zhang, Qi Hui Liu, and Wen Hong Zhang. 2015. "The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/cohort Studies." *Journal of Rheumatology* 42 (12). doi:10.3899/jrheum.150057.

Alfonso-Cristancho, R., N. Armstrong, R. Arjunji, R. Riemsma, G. Worthy, R. Ganguly, and J. Kleijnen. 2017. "Comparative Effectiveness of Biologics for the Management of Rheumatoid Arthritis: Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Clin Rheumatol* 36 (1): 25–34.



Bombardier, Claire, Glen S. Hazlewood, Pooneh Akhavan, Orit Schieir, Anne Dooley, Boulos Haraoui, Majed Khraishi, et al. 2012. "Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Part II Safety." *The Journal of Rheumatology* 39 (8): 1583–1602. doi:10.3899/jrheum.120165.

Buckley, Felicity, Axel Finckh, Tom W. J. Huizinga, Fred Dejonckheere, and Jeroen P. Jansen. 2015. "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." *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 21 (5): 409–23. doi:10.18553/jmcp.2015.21.5.409.



CADTH. 2006. "Infliximab and Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Economic Evaluation."

CADTH. 2007. "Long-Term Clinical and Cost-Effectiveness of Infliximab and Etanercept for Rheumatoid Arthritis."

CADTH. 2018. "Drugs for the Management of Rheumatoid Arthritis."

Cantini, Fabrizio, Laura Niccoli, Carlotta Nannini, Emanuele Cassara, Olga Kaloudi, Ennio Giulio Favalli, Andrea Becciolini, et al. 2016. "Tailored First-Line Biologic Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis, Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis." *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 45 (5): 519–32. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.10.001.

Cárdenas, M., S. de la Fuente, P. Font, M. C. Castro-Villegas, M. Romero-Gómez, D. Ruiz-Vilchez, J. Calvo-Gutiérrez, et al. 2016a. "Long-Term Cost-Effectiveness Analysis of the Treatment with Infliximab, Etanercept and Adalimumab in Rheumatoid Arthritis Patients in Real-Life Clinical Practice." *Rheumatology International* 36 (2): 231–41. doi:10.1007/s00296-015-3374-2.

Cárdenas, M., S. de la Fuente, P. Font, M. C. Castro-Villegas, M. Romero-Gómez, D. Ruiz-Vilchez, J. Calvo-Gutiérrez, et al. 2016b. "Real-World Cost-Effectiveness of Infliximab, Etanercept and Adalimumab in Rheumatoid Arthritis Patients: Results of the CREATE Registry." *Rheumatology International* 36 (2): 231–41. doi:10.1007/s00296-015-3374-2.

CEBM. 2009. "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine - Levels of Evidence (March 2009)." *CEBM*.



Chatzidionysiou, K, S Emamikia, J Nam, S Ramiro, J Smolen, D van der Heijde, M Dougados, et al. 2016. "Efficacy and Safety of Conventional and Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs As Well As Glucocorticoids: A Systematic Literature Review Informing the 2016 Update of the Eular Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis." *ACR Meeting Abstracts*.

Choi, Miyoung, Min Kyung Hyun, Seongmi Choi, Ha Jin Tchoe, Sung Yeon Lee, Kyeong Min Son, Min-Jeong Kim, Young Ok Jung, and Hyun Ah Kim. 2017. "Comparative Efficacy of Biological Agents in Methotrexate-Refractory Rheumatoid Arthritis Patients: A Bayesian Mixed Treatment Comparison." *The Korean Journal of Internal Medicine* 32 (3): 536–47. doi:10.3904/kjim.2015.135.



De Filippis, L., A. Caliri, S. Anghelone, G. Scibilia, R. Lo Gullo, and G. Bagnato. 2006. "Improving Outcomes in Tumour Necrosis Factor a Treatment: Comparison of the Efficacy of the Tumour Necrosis Factor a Blocking Agents Etanercept and Infliximab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis." *Panminerva Medica* 48 (2): 129–35.

Devine, Emily Beth, Rafael Alfonso-Cristancho, and Sean D. Sullivan. 2011. "Effectiveness of Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis: An Indirect Comparisons Approach." *Pharmacotherapy* 31 (1): 39–51. doi:10.1592/phco.31.1.39.



Ding, Tina, Jo Ledingham, Raashid Luqmani, Sarah Westlake, Kimme Hyrich, Mark Lunt, Patrick Kiely, et al. 2010. "BSR and BHPR Rheumatoid Arthritis Guidelines on Safety of Anti-TNF Therapies." *Rheumatology (Oxford, England)* 49 (11): 2217–19. doi:10.1093/rheumatology/keq249a.

EMA. 2018. "Etanercept."

FDA. 2012. "Etanercept."

FDA. 2013. "Infliximab."

Fragoulakis, Vasilis, Elli Vitsou, Ana Cristina Hernandez, and Nikolaos Maniadas. 2015. "Economic Evaluation of Anti-TNF Agents for Patients with Rheumatoid Arthritis in Greece." *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. CEOR 7: 85–93. doi:10.2147/CEOR.S75323.

Gardam, Michael A., Edward C. Keystone, Richard Menzies, Steven Manners, Emil Skamene, Richard Long, and Donald C. Vinh. 2003. "Anti-Tumour Necrosis Factor Agents and Tuberculosis Risk: Mechanisms of Action and Clinical Management." *Lancet Infectious Diseases* 3 (3): 148–55. doi:10.1016/S1473-3099(03)00545-0.

Harbour, Robin, and Juliet Miller. 2001. "A New System for Grading Recommendations in Evidence Based Guidelines." *BMJ* 323 (7308): 334–36. doi:10.1136/bmj.323.7308.334.

Louthrenoo, Worawit, Nuntana Kasitanon, Wanruchada Katchamart, Duangkamol Aiewruengsurat, Parawee Chevairakul, Praveena Chiowchanwisawakit, Pornchai Dechanuwong, et al. 2017. "2016 Updated Thai Rheumatism Association Recommendations for the Use of Biologic and Targeted Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis." *International Journal of Rheumatic Diseases* 20 (9): 1166–84. doi:10.1111/1756-185X.13130.



Maska, Leann, Jaclyn Anderson, and Kaleb Michaud. 2011. "Measures of Functional Status and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment." *Arthritis Care & Research* 63 Suppl 1 (November): S4-13. doi:10.1002/acr.20620.

Minozzi, Silvia, Stefanos Bonovas, Theodore Lytras, Valentina Pecoraro, Marien González-Lorenzo, Anan Judina Bastiampillai, Eugenia Maria Gabrielli, et al. 2016. "Risk of Infections Using Anti-TNF Agents in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Expert Opinion on Drug Safety* 15 (1). Taylor & Francis: 11-34. doi:10.1080/14740338.2016.1240783.

Miyasaka, Nobuyuki, and Ryuji Koike. 2007. "[Treatment guidelines for the use of biologics in rheumatoid arthritis; present and future]." *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine* 65 (7): 1169-78.



Mota, Licia Maria Henrique da, Boris Afonso Cruz, Claiton Viegas Brenol, Ivanio Alves Pereira, Lucila Stange Rezende-Fronza, Manoel Barros Bertolo, Max Victor Carioca de Freitas, et al. 2012. "2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the Treatment of Rheumatoid Arthritis." *Revista Brasileira de Reumatologia* 52 (2): 152-74. doi:10.1590/S0482-50042012000200002.

Murdaca, Giuseppe, Francesca Spanò, Miriam Contatore, Andrea Guastalla, Elena Penza, Ottavia Magnani, and Francesco Puppo. 2015. "Infection Risk Associated with Anti-TNF- α Agents: A Review." *Expert Opinion on Drug Safety* 14 (4): 571-82. doi:10.1517/14740338.2015.1009036.



National Institute for Health and Care Excellence. 2016. "Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Tocilizumab and Abatacept for Rheumatoid Arthritis Not Previously Treated with DMARDs or after Conventional DMARDs Only Have Failed. NICE Technology Appraisal Guidance 375." *NICE Technology Appraisal Guidance* 375. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375/resources/adalimumab-etanercept-infliximab-certolizumab-pegol-golimumab-tocilizumab-and-abatacept-for-rheumatoid-arthritis-not-previously-treated-with-dmards-or-after-conventional-dmards-only-have-failed-826027909201>.

NICE. 2013. "Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Rituximab and Abatacept for the Treatment of Rheumatoid Arthritis after the Failure of a TNF Inhibitor | Guidance and Guidelines | NICE."

Pierreisnard, Audrey, Nahema Issa, Thomas Barnetche, Christophe Richez, and Thierry Schaeffer. 2013. "Meta-Analysis of Clinical and Radiological Efficacy of Biologics in Rheumatoid Arthritis Patients Naïve or Inadequately Responsive to Methotrexate." *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme* 80 (4): 386-92. doi:10.1016/j.jbspin.2012.09.023.

Ramiro, Sofia, Alexandre Sepriano, Katerina Chatzidionysiou, Jackie L. Nam, Josef S. Smolen, Désirée van der Heijde, Maxime Dougados, et al. 2017. "Safety of Synthetic and Biological DMARDs: A Systematic Literature Review Informing the 2016 Update of the EULAR Recommendations for Management of Rheumatoid Arthritis." *Annals of the Rheumatic Diseases*, xxxxxx, 76 (6): 1101-36. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210708.

Salliot, Carine, Axel Finckh, Wanruchada Katchamart, Yan Lu, Ye Sun, Claire Bombardier, and Edward Keystone. 2011. "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." *Annals of the Rheumatic Diseases* 70 (2): 266–71. doi:10.1136/ard.2010.132134.

Salmon-Ceron, D., F. Tubach, O. Lortholary, O. Chosidow, S. Bretagne, N. Nicolas, E. Cuillerier, et al. 2011. "Drug-Specific Risk of Non-Tuberculosis Opportunistic Infections in Patients Receiving Anti-TNF Therapy Reported to the 3-Year Prospective French RATIO Registry." *Annals of the Rheumatic Diseases* 70 (4): 616–23. doi:10.1136/ard.2010.137422.

Schoels, Monika, Daniel Aletaha, Josef S. Smolen, and John B. Wong. 2012. "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." *Annals of the Rheumatic Diseases* 71 (8): 1303–8. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200490.



Singh, Jasvinder A., Daniel E. Furst, Aseem Bharat, Jeffrey R. Curtis, Arthur F. Kavanaugh, Joel M. Kremer, Larry W. Moreland, et al. 2012. "2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis." *Arthritis Care & Research* 64 (5): 625–39. doi:10.1002/acr.21641.

Singh, Jasvinder A., Alomgir Hossain, Amy S. Mudano, Ghogomu Elizabeth Tanjong, Maria E. Suarez-Almazor, Rachelle Buchbinder, Lara J. Maxwell, Peter Tugwell, and George A. Wells. 2017. "Biologics or Tofacitinib for People with Rheumatoid Arthritis Naive to Methotrexate: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 5. doi:10.1002/14651858.CD012657.



Smolen, Josef S., Robert Landewé, Johannes Bijlsma, Gerd Burmester, Katerina Chatzidionysiou, Maxime Dougados, Jackie Nam, et al. 2017. "EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2016 Update." *Annals of the Rheumatic Diseases* 76 (5): 960–77. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715.

SOCHIRE. 2004. "Guía de Tratamiento Artritis Reumatoide. 2004."

Stevenson, Matt, Rachel Archer, Jon Tosh, Emma Simpson, Emma Everson-Hock, John Stevens, Monica Hernandez-Alava, et al. 2016. "Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Tocilizumab and Abatacept for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Not Previously Treated with Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and after the Failure of Conventional Disease-Modifying." *Health Technology Assessment* 20 (35). doi:10.3310/hta20350.

Tarp, Simon, Daniel E. Furst, Anna Dossing, Mikkel Østergaard, Tove Lorenzen, Michael S. Hansen, Jasvinder A. Singh, et al. 2017. "Defining the Optimal Biological Monotherapy in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials." *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 46 (6): 699–708. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.09.003.

IX. ANEXOS

ANEXO N° 01: CONDICIONES DE USO

Todos los pacientes con artritis reumatoide intolerantes o refractarios a terapia convencional, deben recibir infiliximab como tratamiento biológico de primera línea. Los pacientes con alto riesgo de TB podrán recibir etanercept como tratamiento biológico de primera línea siempre que tengan un resultado QuantIFERON positivo más uno de los siguientes criterios: *i)* radiografía de tórax anormal, *ii)* enfermedad previa, *iii)* contacto epidemiológico reciente, *iv)* riesgo de exposición (e.g., profesional de salud), *v)* otros factores de riesgo que puedan facilitar la infección por TB.

El paciente considerado para recibir infliximab o etanercept, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 01-IETSI-ESSALUD-2017):

Diagnóstico / condición de salud	Paciente con artritis reumatoide intolerante o refractaria a terapia convencional
Grupo etario	Adultos
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de artritis reumatoide con DAS^a 28 mayor de 4.05^a. 2. Intolerancia o refractariedad** al tratamiento con FARME^b convencional. <p>* Presentar documentación de historia clínica que respalde el diagnóstico</p> <p>** No respuesta a metotrexato a dosis de 15 a 25 mg semanal más un FARME adicional (leflunomida, sulfasalazina y/o hidroxicloroquina) luego de 6 meses de tratamiento, a pesar de haber llegado a dosis de 15 a 25 mg semanal en los últimos 3 a 4 meses. La respuesta terapéutica se valorará según los criterios de respuesta EULAR^c usando DAS 28: <i>i)</i> si el puntaje DAS 28 a los 6 meses es mayor a 5.1 y la disminución en el puntaje desde la línea de base fue menor o igual a 1.2; <i>ii)</i> si el puntaje DAS 28 a los 6 meses es menor o igual a 5.1 y la disminución en el puntaje desde la línea de base fue menor o igual a 0.6.</p>



<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. DAS 28 de la última evaluación previa a la solicitud de inicio de tratamiento con anti-TNF (dentro del mes previo a la solicitud del medicamento). 2. Reporte de farmacia de uso de FARME Convencionales. 3. Documentación de eventos adversos serios. 4. Valores de PCR^d o VSG^e de los últimos 30 días. 5. Puntaje de discapacidad (HAQ-DI). 6. Resultados de hemograma de los últimos 30 días. 7. Radiografías de manos y pies con puntuación según escala funcional de Steinbrocker (estadio radiológico).
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N.º 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eficacia (clinimetría DAS 28) (a los 3, 6 y 12 meses). 2. Reporte de eventos adversos (a los 3, 6 y 12 meses). 3. Valores de PCR o VSG de los últimos 30 días (a los 3, 6 y 12 meses). 4. Puntaje de discapacidad (HAQ-DI) (a los 6 y 12 meses). 5. Resultados de hemogramas de los últimos 30 días (a los 6 y 12 meses). 6. Radiografías de manos y pies con puntuación según escala funcional de Steinbrocker (estadio radiológico) (a los 12 meses).
<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intolerancia al anti-TNF o reacción adversa. 2. No respuesta al anti-TNF luego de 6 meses de tratamiento, utilizando los criterios de respuesta EULAR usando DAS 28: i) si el puntaje DAS 28 a los 6 meses es mayor a 5.1 y la disminución en el puntaje desde la línea de base fue menor o igual a 1.2; ii) si el puntaje DAS 28 a los 6 meses es menor o igual a 5.1 y la disminución en el puntaje desde la línea de base fue menor o igual a 0.6. 3. Presencia de alguna infección severa (sepsis, abscesos, infecciones oportunistas, TB^f).

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de reumatología

a. DAS: Disease Activity Score, b. FARME: Fármacos modificadores de enfermedad, c. EULAR: European League Against Rheumatism, d. PCR: proteína C reactiva, e. VSG: velocidad de sedimentación globular, f. TB: Tuberculosis.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en base de datos PubMed

PICO	TÉRMINOS MESH DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
Población	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Arthritis"
Intervención	"Etanercept"[Mesh] OR etanercept[tab] OR enbrel OR "TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" OR "TNR-001" OR "TNTR-Fc" OR "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" OR "TNFR-Fc Fusion Protein"
Comparador	"Infliximab"[Mesh] OR infliximab OR remicade OR "MAb cA2" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "Antibody cA2, Monoclonal"
Filtros	"Clinical Trial, Phase III" [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase IV" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Technology Assessment, Biomedical"[Mesh] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Review, Systematic"

