



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 019-DETS-IETSI-2023**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE ADALIMUMAB EN PACIENTES
ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA MODERADA A
GRAVE CON INTOLERANCIA Y/O FALLA A TERAPIA
CONVENCIONAL E INFLIXIMAB**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mayo, 2023



EQUIPO REDACTOR

1. Estela Yajaira Malaver Meza – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza – sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
3. Rubén Arturo Aguirre Ipenza – director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI – EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

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



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a grave con intolerancia y/o falla a terapia convencional e infliximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 019-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
Anti-TNF	Inhibidores del factor de necrosis tumoral
AR	Artritis reumatoide
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CONITEC	National Committee for Health Technology Incorporation
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
EAS	eventos adversos serios
ETA	Etanercept
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
IFX	Infliximab
EMA	European Medicines Agency
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FARME	Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HAQ-DI	Stanford Health Assessment Questionnaire Disability Index
IETS1	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ITT	Población con intención a tratar
JCR	Japan College of Rheumatology
MA	Metaanálisis
MTX	metrotexato
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
PCR	Proteína C reactiva
PICO	Paciente, intervención, comparación, resultado
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RI	Respuesta inadecuada
RIQ	Rango intercuartílico
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSR	Spanish Society of Rheumatology
TRA	Thai Rheumatism Association



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
	A. ANTECEDENTES.....	9
	B. ASPECTOS GENERALES	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	14
III.	METODOLOGÍA.....	17
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	17
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	17
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	18
IV.	RESULTADOS	19
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	20
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	26
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	26
	ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	36
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	41
	iv. ESTUDIOS OBSERVACIONALES.....	50
V.	DISCUSIÓN.....	55
VI.	CONCLUSIONES.....	60
VII.	RECOMENDACIONES.....	62
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	74



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria que, si no es controlada, ocasiona la destrucción de las articulaciones. Los síntomas de la AR pueden afectar la capacidad de los pacientes para realizar actividades de la vida diaria (i.e. caminar, pararse, vestirse, entre otras) y su habilidad para trabajar. En Perú, se ha reportado que la prevalencia de la AR entre el 0.55 % y 1.27 %.
- El tratamiento de la AR periférica incluye el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales, como metrotexato, y los FARME biológicos (FARMEb) de tipo inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), como infliximab (IFX), adalimumab (ADA) y etanercept (ETA). No obstante, la tercera parte de los pacientes tratados con anti-TNF tienen una respuesta inadecuada (RI). En estos pacientes se puede emplear un segundo FARMEb de tipo anti-TNF, con el razonamiento de que los FARMEb de tipo anti-TNF difieren en términos de su estructura molecular, acción inmunológica, inmunogenicidad y farmacodinámica.
- En EsSalud, para el tratamiento de pacientes con AR se dispone de AINES, FARME convencionales como: metrotexato (MTX), sulfasalazina y leflunomida; y tres anti-TNF: IFX y ETA. No obstante, existen pacientes que no responden al tratamiento con un primer FARMEb de tipo anti-TNF. Por ello, algunos especialistas de EsSalud consideran que, para estos pacientes, el uso de adalimumab (ADA) podría mejorar la adherencia al tratamiento y reducir la exposición del paciente al ambiente intrahospitalario, basado en las diferencias en la posología de uso de ADA en comparación con ETA.
- Así, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes adultos con AR activa moderada a grave con intolerancia y/o falla a terapia convencional e infliximab.
- Luego de la búsqueda de evidencia científica, se incluyeron: cinco guías de práctica clínica (GPC), elaboradas por la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), la Spanish Society of Rheumatology (SSR), el American College of Rheumatology (ACR), el Japan College of Rheumatology (JCR) y la Thai Rheumatism Association (TRA). Además, se incluyeron tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), y de la Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus (CONITEC). También se incluyeron dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y un estudio observacional.



- De las cinco guías analizadas, tres (SSR, EULAR y TRA) recomiendan el uso de ADA o ETA (FARMEb de tipo anti-TNF), entre otras opciones, en pacientes con falla a infliximab (FARMEb de tipo anti-TNF). El nivel de recomendación fue bajo por la SSR, y alto por la EULAR y la TRA. En relación con la gradación de calidad de la evidencia, esta recomendación se basó en evidencia gradada de calidad media (nivel 2++, 2-) por la SSR, y de calidad alta por la EULAR y la TRA. Adicionalmente la SSR refiere que la falta de eficacia de un FARMEb de tipo anti-TNF no descarta la eficacia potencial de otro FARMEb de tipo anti-TNF. Por otro lado, las GPC de la ACR y el JCR recomiendan el uso de un FARMEb de tipo no anti-TNF en pacientes que han fallado a infliximab. En ambas guías la recomendación se realizó con el nivel más bajo de recomendación y se basó en evidencia de muy baja calidad, lo que reduce la confiabilidad en sus recomendaciones y deben ser tomada con cautela.
- Las ETS del CONITEC, el NICE y la CADTH coinciden en recomendar la incorporación o mantener ADA para su uso en pacientes con AR y falla a al menos un FARME en los sistemas de salud de Brasil, Reino Unido y Canadá. El CONITEC, que evaluó ADA, ETA, IFX, entre otros FARMEb y FARME sintético - específico (FARMEse), basado en la evidencia disponible, refiere que solo pudo concluir que no había diferencias en la respuesta ACR entre los medicamentos evaluados, entre ellos ADA y ETA, debido a las limitaciones de los estudios. Además, valoró que la evidencia de seguridad no mostrara diferencias en el reporte de eventos adversos serios (EAS), eventos adversos (EA) y abandono por EA entre la mayoría de los FARMEb y FARMEse evaluados, entre ellos ADA y ETA. Por otro lado, la CADTH valoró que la evidencia mostrara mejoras estadísticamente significativas en la respuesta ACR y mejoras estadística y clínicamente significativas en la calidad de vida a favor de ADA en comparación con placebo. Asimismo, la CADTH refiere que también valoró la diferencia en el esquema de aplicación de ADA (cada dos semanas) en comparación con ETA (cada semana). Por su parte, el NICE, que evaluó ADA, ETA, IFX y un FARME de tipo no anti-TNF, sustentó su decisión en estudios considerados de baja calidad que mostraron altas tasas de respuesta ACR, mejoras en el DAS28 y HAQ.
- El ECA RED SEA, de fase IV, etiqueta abierta, pragmático y de no inferioridad, analizó la no-inferioridad de ADA en comparación con ETA en 125 pacientes con AR activa y falla a FARME convencionales (FARMEc), durante 12 meses. Los resultados de este ECA no mostraron diferencias estadísticamente significativas a los tres y 12 meses entre ADA y ETA en el cambio del DAS28-PCR4; pero el cambio fue clínicamente relevante. Además, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta buena, moderada o no respondedores (según el DAS28-PCR4), ni en el reporte de EAS, el reporte de EAS posiblemente relacionados con el tratamiento, ni en la tasa de discontinuación del tratamiento entre el grupo de



ADA y ETA. Se reportó una diferencia estadística y clínicamente significativa a favor de ADA ($p = 0.046$) en el cambio del EQ-5D desde el puntaje basal hasta los 12 meses de seguimiento; a los tres meses la diferencia fue clínicamente relevante pero no estadísticamente significativa.

- El ECA de Meednu et al., de fase IV y de simple ciego (solo el investigador estuvo cegado), analizó el uso de ADA en comparación con ETA en 63 pacientes con AR activa y falla a FARMEc, por 24 semanas. Los resultados de este ECA tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ADA y ETA; pero sí clínicamente relevantes, en el promedio del DAS28-PCR. De igual forma, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que alcanzó un $\text{DAS28} \leq 3.2$ y un $\text{DAS28} \leq 2.6$, una respuesta buena, moderada y no respuesta, ACR20, ACR50 y ACR70 a las 12 y 24 semanas de seguimiento, ni en la incidencia de EAS a las 24 semanas entre ADA y ETA.
- El estudio observacional de Chatzidionysiou et al. brinda evidencia compara ADA versus ETA en pacientes que fallaron a IFX, durante seis meses. Los resultados de este estudio tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas en el DAS28-ERS, el ΔDAS28 desde el basal hasta los seis meses entre los grupos que cambiaron de IFX a ADA y de IFX a ETA (no se reporta el valor p). De igual forma, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, en el porcentaje de pacientes que lograron alcanzar una actividad de la enfermedad baja o la remisión a los seis meses, y en el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejora en el $\text{DAS28} \geq 1.2$ a los seis meses.
- Dado que la evidencia sostiene que adalimumab y etanercept tienen una efectividad y perfil de seguridad similares, para efectos del presente dictamen se realizó un análisis de costo-efectividad; el cual, reveló que, aunque ambos tratamientos exceden el umbral de costo-efectividad, etanercept presenta un costo incremental menor.
- Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la AR es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que afecta seriamente la calidad de vida del paciente; ii) la evidencia disponible, que compara el uso de ADA versus ETA en pacientes con AR con falla a infliximab, a pesar de las limitaciones, muestra que ADA y ETA tienen similar eficacia y perfil de seguridad (EAS), iii) en línea con estos resultados la evidencia disponible, de estudios de mayor calidad metodológica (ECA), muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en la eficacia y seguridad de ADA y ETA en pacientes con AR con falla a FARMEc, iv) las guías de la SSR, la EULAR y la TRA recomienda el uso de ADA o ETA en pacientes con falla infliximab, iv) a pesar de que, las guías de la ACR y el JCR, recomiendan el uso de un FARMEc





o FARMES de diferente tipo en pacientes con falla a infliximab, se basa en estudios de muy baja calidad y se realiza con el más bajo nivel de recomendación; v) las ETS del CONITEC, la CADTH y el NICE recomiendan la incorporación o deciden mantener a ADA en los sistemas de salud de Brasil, Canadá y Reino Unido, basados en que no existen diferencias en la eficacia y seguridad de ADA y ETA; vi) la SSR y el NICE refieren que existen diferencias entre los FARMES de tipo anti-TNF que impiden asegurar que ante la falla de un primer FARMES de tipo anti-TNF el paciente falle también a un segundo anti-TNF; vii) la evaluación económica de costo-efectividad muestra que, en el contexto de la AR, el uso de etanercept resulta más costo-efectivo en comparación con adalimumab.



- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de adalimumab en pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a grave con intolerancia y/o falla a terapia convencional e infliximab.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a grave con intolerancia y/o falla a terapia convencional e infliximab. Esta evaluación se realiza en respuesta a la solicitud de la médica especialista en reumatología Ana Karina La Madrid Barreto del Hospital III José Cayetano Heredia de Piura, quien siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico adalimumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Asistencial Piura

P	Paciente adulto con diagnóstico de artritis reumatoide activa moderada a severa intolerante y/o refractario a FARME-sc e infliximab que no presenta alto riesgo de infección activa de tuberculosis
I	Adalimumab (biosimilar) 40 mg en inyección subcutánea cada 15 días
C	Etanercept 50 mg en inyección subcutánea cada 7 días
O	Eficacia Seguridad Calidad de vida Impacto financiero

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en reumatología, Ana Karina La Madrid Barreto, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. En esta reunión, se afinaron los términos de las preguntas PICO originales para facilitar la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. De esta manera la versión final de la pregunta PICO fue la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con el especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de artritis reumatoide activa moderada a grave con intolerancia* y/o falla a terapia convencional [†] e infliximab
I	Adalimumab ^Δ
C	Etanercept

O	Clinimetría: puntaje ACR, DAS28, SDAI, CDAI, Escala Sharp modificada por Van der heijde Funcionalidad: HAQ-DI Calidad de vida: RAQoL30, EQ-5D Eventos adversos
----------	---

*Definida en función de los efectos secundarios inaceptables que ocasionaron la discontinuación del tratamiento.

†Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencionales (metrotexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida) y corticoesteroides

^Δ 40 mg en inyección subcutánea cada 15 días. En caso de no respuesta se puede aumentar la dosis a 40 mg cada siete días u 80 mg cada 15 días.

ACR: American College of Rheumatology Response Criteria, DAS28: Disease Activity score-28, SDAI: Simplified Disease Activity Index, CDAI: Clinical Disease Activity Index, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis- Disability Index, RAQoL: Rheumatoid Arthritis Quality of parts, a questionnaire and visual analogue self-rating Life.



B. ASPECTOS GENERALES

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria de etiología desconocida, que inicialmente afecta las articulaciones sinoviales (England 2022; SSR 2021). La AR es una enfermedad típicamente simétrica y, usualmente, si no es controlada, ocasiona la destrucción de las articulaciones debido a la erosión del cartilago y el hueso, causando deformaciones en las articulaciones (England 2022). Los síntomas de la AR pueden afectar la capacidad de los pacientes para realizar actividades de la vida diaria (i.e. caminar, pararse, vestirse, entre otras) y su habilidad para trabajar (England 2022). Además, del impacto de la AR en el individuo, la carga económica y social de AR es considerable, debido a la hospitalización y la pérdida de empleo en más del 50.0 % de los pacientes en los 10 años posteriores al diagnóstico (M. Weinblatt 1996). En Perú, se ha reportado que la prevalencia de la AR entre el 0.55 % y 1.27 % (Vega-Hinojosa, Cardiel, y Ochoa-Miranda 2018; Caturegli y Caturegli 2016).

El curso clínico de la AR es variable entre pacientes (Baker 2022). Estas diferencias pueden estar relacionadas con el número de articulaciones afectadas y el patrón de afectación articular, las fluctuaciones en la actividad de la enfermedad y la capacidad para lograr la remisión, y la tasa de progresión y extensión del daño estructural (Baker 2022). Algunos pacientes pueden tener afectadas principalmente las articulaciones pequeñas (articulaciones metacarpofalángicas, interfalángica proximales, las muñecas entre otras) o articulaciones grandes (hombros, codos, caderas, rodillas, y tobillos) (Baker 2022). Incluso se han reportado manifestaciones extraarticulares de la AR (i.e. fatiga, fibromialgia, osteopenia, enfermedades pulmonares, cardíacas, entre otras) particularmente en pacientes que tienen enfermedad articular severa (Matteson y Davis 2022).

El tratamiento de la AR está dirigido a controlar la sinovitis y prevenir el daño articular (Cohen y Mikuls 2022). El objetivo del tratamiento es lograr y mantener la remisión o la

baja actividad de la enfermedad mediante el uso de una terapia con fármacos anti-reumáticos modificadores de enfermedad (FARME) que se inicia temprano en el curso de la enfermedad (Moreland y Cannella 2022). Las opciones de tratamiento para pacientes con AR incluyen el uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales, glucocorticoides, y diversas clases de FARME, convencionales (FARMEc), biológicos (FARMEb) y sintético-específicos (FARMEse) (Gossec et al. 2020; Singh et al. 2016; Lau et al. 2019). El uso de los FARMEb o FARMEse es considerado cuando la actividad de la enfermedad se mantiene moderada o alta a pesar del tratamiento con FARMEc (Gossec et al. 2020; Singh et al. 2016; Lau et al. 2019).

Dentro de los FARMEb, se encuentran los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), como infliximab, adalimumab (ADA) y etanercept (ETA). Sin embargo, un número significativo de pacientes discontinúa el tratamiento por, principalmente, ineficacia o intolerancia (Chatzidionysiou et al. 2015). Específicamente, se ha observado que la tercera parte los pacientes tratados con anti-TNF tienen una respuesta inadecuada (RI) (Hetland et al. 2010). En estos pacientes se puede emplear un segundo FARMEb de tipo anti-TNF, con el razonamiento de que los FARMEb de tipo anti-TNF difieren en términos de su estructura molecular, acción inmunológica, inmunogenicidad y farmacodinámica (Bartelds et al. 2011; Chatzidionysiou et al. 2015).

En el contexto de EsSalud, se dispone de AINES, FARMEc como: metrotexato (MTX), sulfasalazina y leflunomida; y dos anti-TNF: infliximab y ETA para el tratamiento de pacientes con AR (EsSalud 2022). No obstante, existen pacientes que no responden al tratamiento con un primer FARMEb de tipo anti-TNF. En este grupo de pacientes, algunos especialistas de EsSalud consideran que, el uso de ADA podría mejorar la adherencia al tratamiento y a reducir la exposición del paciente al ambiente intrahospitalario, basado en las diferencias en la posología de uso de ADA en comparación con ETA. En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes adultos con AR activa moderada a grave con intolerancia y/o falla a terapia convencional e infliximab.

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento y actividad de la enfermedad en pacientes con AR, generalmente, se emplean los siguientes instrumentos:

- *American College of Rheumatology (ACR)*. Los criterios de respuesta de ACR20, ACR50 y ACR70, representan los porcentajes de mejora en la actividad de la enfermedad (David T. Felson et al. 1998). Las respuestas del ACR20, ACR50 y ACR70 se definen como una mejora de al menos 20 %, 50 % y 70 %, respectivamente, en el número de articulaciones sensibles e inflamadas, y una mejora del 20 %, 50 % y 70 % en tres o más de las cinco variables restantes: actividad global de la enfermedad evaluada por el paciente, actividad global de la enfermedad evaluada por el médico, evaluación del dolor del paciente, discapacidad funcional, respuesta de fase aguda (D. T. Felson et al. 1995).

- *Disease Activity Score* de 28 articulaciones (DAS28). Índice que indica la severidad de la actividad de la AR en un momento dado, evalúa cuatro ítems: recuento de articulaciones sensibles (de un total de 28 articulaciones), recuento de articulaciones inflamadas (de un total de 28 articulaciones), eritrosedimentación (ERS) o proteína C reactiva (PCR), y la actividad de la enfermedad estimada por el propio paciente en una escala visual numérica (0 a 100; mientras más alto el valor, mayor actividad o peor estado de salud)(Cosentino y Schneeberger 2019). El rango del DAS28 va de 0 a 9.4, y con este índice se han definido cuatro estados de actividad de la enfermedad: remisión (< 2.6), baja actividad (≤ 3.2), actividad moderada (> 3.2 y ≤ 5.1), y alta actividad (> 5.1). La diferencia mínima clínicamente importante del DAS28-ERS es de 1.2, y del DAS28-PCR es de 1.0 (Ward, Guthrie, y Alba 2015).



- Escala Sharp modificada por Van der Heijde (vdH-S). Sistema de puntaje radiográfico de manos y pies de pacientes con AP, el puntaje va de 0 a 486 (D. van der Heijde et al. 2005; Wassenberg 2015). Este método evalúa erosiones, estrechamiento del espacio articular, subluxación, anquilosis, osteólisis macroscópica y fenómenos de "lápiz en taza" (Gottlieb et al. 2008). Además, evalúa las articulaciones interfalángicas distales. La erosión se evalúan 16 articulaciones de las manos y las muñecas, con puntajes que van de 0 a 5, y en seis articulaciones de los pies, con puntajes que van de 0 a 10 (0 equivale a no erosiones). El espacio articular se evalúa en 15 áreas de las manos y muñecas y seis áreas de los pies, y se califica de 0 a 4 para todas las áreas (0 es normal y 4 significa la ausencia de espacio articular, evidencia presuntiva de anquilosis, o luxación completa) (D. van der Heijde et al. 2005; Wassenberg 2015). La osteólisis y "lápiz en taza" tienen puntajes separados, y, si están presentes, se les asigna la puntuación máxima de erosión y estrechamiento del espacio articular para la misma articulación afectada (Wassenberg 2015). La diferencia mínima clínicamente importante del vdH-S es de 4.6 para pacientes con artritis reumatoide (Bruynesteyn et al. 2002), no se ha establecido para pacientes con AP.



- *Simple Disease Activity Index* (SDAI). Índice que evalúa la actividad de la enfermedad en pacientes con AR. Este índice tiene cinco componentes: recuento de articulaciones sensibles (de un total de 28 articulaciones), recuento de articulaciones inflamadas (de un total de 28 articulaciones), niveles de la PCR, la evaluación global de la actividad de la enfermedad por el propio paciente (en centímetros, escala de 0 a 10), y la evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico (en centímetros, escala de 0 a 10) (Aletaha y Smolen 2007). Con este índice se han definido cuatro estados de actividad de la enfermedad: remisión (≤ 3.3), baja (≤ 11.0), moderada (≤ 26.0), y alta (> 26.0) (Aletaha y Smolen 2007). El puntaje del SDAI va de 0.1 a 86 (Aletaha y Smolen 2007), y no se ha definido la diferencia mínima clínicamente importante del SDAI (CADTH 2020).

- *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). Índice que evalúa la actividad de la enfermedad sin usar la medida de la PCR. Este índice tiene cuatro componentes: el

recuento de articulaciones sensibles (de un total de 28 articulaciones), recuento de articulaciones inflamadas (de un total de 28 articulaciones), la evaluación global de la actividad de la enfermedad por el propio paciente (en centímetros, escala de 0 a 10), y la evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico (en centímetros, escala de 0 a 10) (Aletaha y Smolen 2007). Con este índice se han definido cuatro estados de actividad de la enfermedad: remisión (≤ 2.8), baja (≤ 10), moderada (≤ 22), y alta (> 22.0) (Aletaha y Smolen 2007). El puntaje del CDAI va de 0 a 76 (Aletaha y Smolen 2007), y no se ha definido la diferencia mínima clínicamente importante del CDAI (CADTH 2020).

- *European quality of life 5 dimensions 5 levels (EQ-5D)*. Familia de instrumentos que evalúa la calidad de vida relacionada con la salud (EuroQol Group 2022). Existen dos versiones de este instrumento para adultos: EQ-5D-5L y EQ-5D-3L. Este cuestionario incluye cinco dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, disconformidad/dolor y depresión/ansiedad. Cada una de estas dimensiones puede tener entre cinco niveles: sin problema, con problemas leves, con problemas moderados, con problemas graves, y con imposibilidad total; o tres niveles: sin problema, algunos problemas, problemas extremos (EuroQol Research Foundation 2018). El puntaje va de 0 a 100, donde un mayor puntaje equivale a un mejor estado de salud (EuroQol Research Foundation 2018). En la literatura, se ha reportado que la diferencia mínima clínicamente importante del EQ-5D puede ser de 0.033 a 0.074 para pacientes en general (Sinnott, Joyce, y Barnett 2007).
- *Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL30)*. Cuestionario que evalúa el autoreporte de calidad de vida en pacientes con AR, y contiene 30 preguntas de respuestas dicotómicas (Sí/No) que evalúan aspectos relacionados con la emoción/estado de ánimo, vida social, pasatiempos, tareas cotidianas, relaciones sociales/personales, y contacto físico (de Jong et al., 1997). El puntaje va de 0 a 30, y un mayor puntaje indica el empeoramiento de la calidad de la vida (Maska, Anderson, y Michaud 2011). No se ha definido la diferencia mínima clínicamente importante del RAQoL30.
- *Stanford Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)*. Evalúa la habilidad de los pacientes para hacer actividades diarias. Este cuestionario incluye 20 preguntas, organizadas en ocho categorías: vestirse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades habituales (Smolen y Aletaha 2022). Cada pregunta se responde en una escala de deterioro de 4 niveles que va de 0 a 3, donde 0 = sin dificultad; 1 = alguna dificultad; 2 = mucha dificultad; y 3 = incapacidad para realizar la actividad (Smolen y Aletaha 2022). El puntaje final va de 0 a 3, y es el promedio de los puntajes de las ocho categorías (Smolen y Aletaha 2022). Los puntajes HAD-DI < 0.3 son considerados normales. Un mayor HAD-DI indica aumento en la discapacidad (Smolen y Aletaha 2022). Se ha sugerido que, en

pacientes con AP, la diferencia mínima clínicamente importante en el HAQ-DI es de 0.35 (Mease et al. 2011).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

ADALIMUMAB



ADA (Amgevita®, Abrilada® y Humira®), FARMEb de tipo anti-TNF, es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une especialmente al factor de necrosis tumoral (TNF) alpha, y bloquea su interacción con los receptores, una proteína de 55 kilodaltons (p55) y una proteína de 75 kilodaltons (p75), del TNF de la superficie celular (FDA 2021). El TNF es una citoquina natural que está relacionada con la respuesta inmune y antiinflamatoria normal (FDA 2021). ADA también modula las respuestas biológicas que son inducidas o reguladas por el TNF, incluyendo cambios en la concentración de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (FDA 2021).



En Perú, la terapia con ADA en combinación con MTX está indicada para el tratamiento de la AR activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a FARME, incluyendo MTX, haya sido insuficiente (Tecnofarma 2020). Además, se señala que ADA puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea posible. ADA fue aprobado por la EMA en el 2003, y por la FDA en el 2002, para el tratamiento de la AR activa (FDA 2021; EMA 2015).



En la ficha técnica de ADA, la dosis recomendada de ADA en pacientes con AR es de 40 mg administrados en semanas alternas como dosis única por inyección subcutánea (SC). Además, se indica que los pacientes que presenten una disminución en su respuesta a ADA 40 mg, pueden beneficiarse del régimen de 40 mg por semana o 80 mg cada dos semanas (Tecnofarma 2020).

En el contexto local, ADA cuenta con autorización de comercialización de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID), bajo los nombres de Amgevita®, Abrilada® y Humira® (DIGEMID 2021), descrito en tabla 3. ADA no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) (MINSa 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Tabla 3. Registro sanitario de adalimumab en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo Unitario	Costo del tratamiento‡
Amgevita® 40 mg/0.8ml	BE01175	Tecnofarma S.A.	Solución inyectable	S/ 1,852.13*	S/ 48,155.38
Abrilada® 40 mg/0.8mL	BE01245	Pfizer S.A.	Solución inyectable (autoaplicador)	ND†	ND†
Abrilada® 40 mg/0.8mL	BE01244	Pfizer S.A.	Solución inyectable	ND†	ND†
Humira® AC 40 mg/0.8mL	BE00956	Abbvie S.A.	Solución inyectable	ND†	ND†

(*) Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 14 de setiembre del 2022.

(†) No disponible

(‡) Considerando 12 meses de tratamiento con adalimumab 40 mg/ml por inyección subcutánea, que se administra cada dos semanas.



ETANERCEPT

ETA (Erelzi®, Nepexto® y Enbrel®), FARMEb de tipo anti-TNF, es una proteína obtenida por la tecnología del ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante (Lexicomp 2022). ETA se une al TNF y bloquea su interacción con los receptores de la superficie celular p55 y p75. Como se indicó previamente, el TNF juega un importante papel en el proceso inflamatorio y en las patologías articulares, como la AR. ETA puede modular la respuesta biológica que es inducida y regulada por el TNF, incluyendo la expresión de moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria, niveles séricos de citoquinas, y niveles séricos de metaloproteinas-3 de la matriz extracelular (FDA 2022a).

En Perú, la terapia con ETA en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la AR activa moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a FARME, incluido MTX (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada (PFIZER 2019). Adicionalmente, se señala que ETA puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado (PFIZER 2019). ETA fue aprobado por la EMA en el 2000, y por la FDA en el 1998, para el tratamiento de la AR activa (FDA 2022a; EMA 2018).

En la ficha técnica de ETA se indica que, la dosis recomendada en pacientes con AR es de 25 mg administrados dos veces por semana por vía SC. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva (PFIZER 2019).

En el contexto local, ETA cuenta con autorización de comercialización de la DIGEMID, bajo los nombres de Erelzi®, Nepexto® y Enbrel® (DIGEMID 2021), descrito en tabla 4.



ETA no forma parte del PNUME (MINSa 2018); pero, sí forma parte del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2022).

Tabla 4. Registro sanitario de etanercept en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo Unitario	Costo del tratamiento‡
Erelzi® 50 mg/ml	BE01235	Novartis Biosciences Peru S.A.	Solución inyectable	ND†	ND†
Erelzi® 25 mg/5 ml	BE01234	Novartis Biosciences Peru S.A.	Solución inyectable	ND†	ND†
Nepexto® 50 mg/10 mL	BE01269	Pharmaris Peru S.A.C.	Solución inyectable	ND†	ND†
Nepexto® 25 mg/5 mL	BE01268	Pharmaris Peru S.A.C.	Solución inyectable	ND†	ND†
Enbrel® 50 mg/mL	BE01125	Pfizer S.A.	Solución inyectable	S/ 735.2*	S/ 38,230
Enbrel® 50 mg/ mL	BE00583	Pfizer S.A.	Solución inyectable	S/735.2*	S/ 38,230
Enbrel® 25 mg/5 mL	BE01123	Pfizer S.A.	Solución inyectable	S/ 395.3†	S/ 41,111.2

(*) Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 14 de setiembre del 2022.

(**) Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 07 de setiembre del 2022.

(*) Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 06 de enero del 2022.

(†) No disponible

(‡) Considerando 12 meses de tratamiento con etanercept 50 mg una vez a la semana, y etanercept 25 mg/ml dos veces a la semana.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de adalimumab versus etanercept en pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a grave con intolerancia y/o falla a terapia convencional e infliximab.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), y en The Web of Science. Además, se realizó una búsqueda manual en las páginas web pertenecientes a grupos internacionales y nacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), The American College of Rheumatology (ACR), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), National Health and Medical Research Council (NHMRC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y Comissão nacional de incorporaco de tecnologias no sus (CONITEC), Canadian Medical Association (CMA), American College of Physicians Clinical Practice Guidelines, Registered Nurses Association of Ontario (RNAO), y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), y el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologias en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés.

La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario).

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos se realizó en el siguiente orden: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

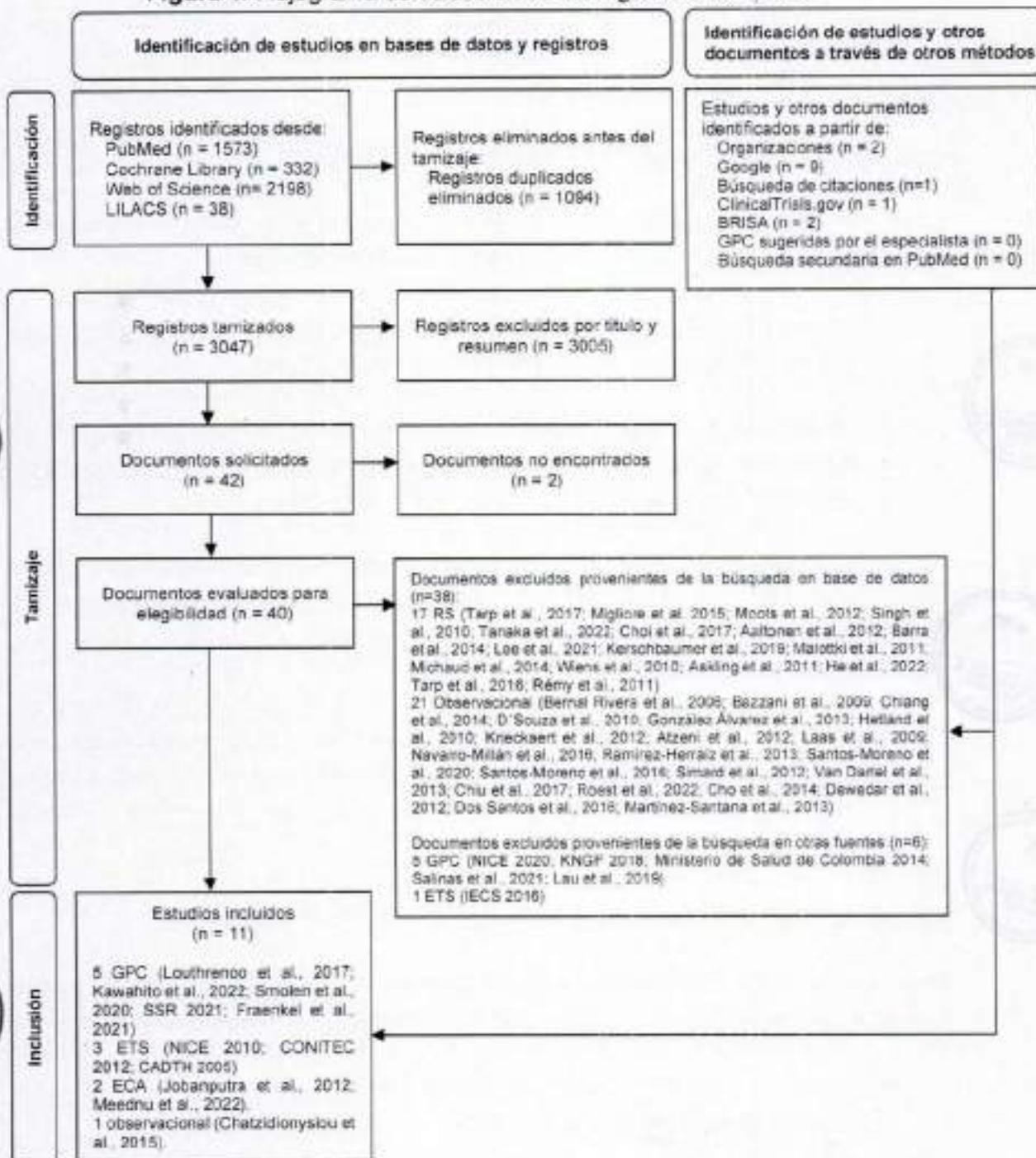
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados. Luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos fue realizada por dos evaluadores del equipo técnico de IETSI de manera independiente. Primero, los dos evaluadores revisaron los títulos y resúmenes de los registros importados al aplicativo web Rayyan para preseleccionar los estudios a incluir. Luego, uno de los evaluadores revisó los estudios preseleccionados a texto completo y seleccionó la evidencia a incluirse en el presente dictamen.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; SSR: Spanish Society of Rheumatology; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; CONITEC: Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; KNGF: Koninklijk Nederlands Geneeschap voor Fysiotherapie. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Fraenkel et al., 2021. "2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis" (Fraenkel et al. 2021).
- Spanish Society of Rheumatology (SSR). "Clinical practice guidelines management of patients with rheumatoid arthritis" (SSR 2021).
- Smolen et al., 2020. "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update" (Smolen et al. 2020).
- Kawahito et al., 2022. "Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis—secondary publication" (Kawahito et al. 2022).
- Louthrenoo 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).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes GPC no fueron incluidas en la evidencia del presente dictamen porque no brindaron recomendaciones para la población objeto del presente dictamen.

- Lau et al., 2019. "2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis" (Lau et al. 2019).
- Salinas et al., 2021. "Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo inicial de artritis reumatoide en el Seguro Social del Perú (EsSalud)" (Salinas et al. 2021).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020. "Rheumatoid arthritis in adults: management" (NICE 2020).



- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF). "KNGF guideline Rheumatoid arthritis" (KNGF 2018).

La siguiente GPC no fue incluida dentro de la evidencia del presente dictamen por criterio de antigüedad.

- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2014. "Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide" (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia 2014).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:



- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). "Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor" (NICE 2010).
- Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus (CONITEC). "Medicamentos Biológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatóide" (CONITEC 2012).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation: Adalimumab" (CADTH 2005)



Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:



La siguiente ETS no fue incluida dentro de la evidencia del presente dictamen porque corresponde a un informe de respuesta rápida de una solicitud de información.

- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). "Agentes biológicos y tofacitinib en artritis reumatoidea" (IECS 2016).

Revisiones Sistemáticas (RS)

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes RS no fueron incluidas dentro de la evidencia del presente dictamen porque no analizan estudios que comparen ADA versus ETA o no comparan ADA versus ETA.

- Tarp et al., 2017. "Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis" (Tarp et al. 2017).
- Migliore et al., 2015. "Efficacy of biological agents administered as monotherapy in rheumatoid arthritis: a Bayesian mixed-treatment comparison análisis" (Migliore et al. 2015).
- Moots et al., 2012. "The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review" (Moots y Naisbett-Groet 2012).
- Singh et al., 2011. "Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review)" (Singh et al. 2011).
- Tanaka et al., 2022. "Systematic review and meta-analysis of biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis informing the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis" (Tanaka et al. 2022).
- Choi et al., 2017. "Comparative efficacy of biological agents in methotrexate-refractory rheumatoid arthritis patients: a Bayesian mixed treatment comparison" (Choi et al. 2017).
- Aaltonen et al., 2012. "Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis" (Aaltonen et al. 2012).
- Barra et al., 2014. "Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: a meta-analysis with indirect comparisons" (Barra et al. 2014).
- Lee et al., 2021. "Comparative efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors and their biosimilars in patients with rheumatoid arthritis having an insufficient response to methotrexate" (Ho Lee y Gyu Song 2021).
- Kerschbaumer et al., 2019. "Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis" (Kerschbaumer et al. 2020).
- Malottki et al., 2011. "Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour



necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation" (Malottki et al. 2011).

- Michaud et al., 2014. "The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials" (Michaud et al. 2014).
- Wiens et al., 2010. "A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis" (Wiens et al. 2010).
- Askling et al., 2011. "Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data" (Askling et al. 2011).



Las siguientes RS no fueron incluidas dentro de la evidencia del presente dictamen porque no especifican que estudios se incluyeron en la RS.

- He et al., 2022. "The Risk of Adverse Effects of TNF- α Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis" (He et al. 2022).
- Tarp et al., 2016. "Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis" (Tarp et al. 2017).
- Rémy et al., 2011. "Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor-alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis" (Rémy et al. 2011).



Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Jobanputra et al., 2012. "A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years" (Jobanputra et al. 2012).
- Meednu et al., 2022. "Activated Peripheral Blood B Cells in Rheumatoid Arthritis and Their Relationship to Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment and Response: A Randomized Clinical Trial of the Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor on B Cells" (Meednu et al. 2022).



Estudios observacionales

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Chatzidionysiou et al., 2015. "Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register" (Chatzidionysiou et al. 2015).

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación

Los siguientes estudios no fueron incluidos en la evidencia del presente dictamen porque no analizaron pacientes con falla y/o intolerancia a FARMEb de tipo anti-TNF, característica de la población objeto del presente dictamen.



- Bazzani et al., 2009. "Anti-TNFalpha therapy in a cohort of rheumatoid arthritis patients: clinical outcomes" (Bazzani et al. 2009).

- Bernal Rivera et al., 2006 – "Efectividad y seguridad de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel" (Bernal Rivera et al. 2006).



- Chiang et al., 2014. "Infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept or adalimumab" (Chiang et al. 2014).

- D'Souza et al., 2010. "Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Observational Study" (D'Souza et al. 2010).

- González Álvarez et al., 2013. "Adalimumab versus etanercept in the treatment of active rheumatoid arthritis: cost-effectiveness análisis" (González Álvarez et al. 2013).

- Hetland et al., 2010. "Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry" (Hetland et al. 2010).

- Krieckaert et al., 2012. "Comparison of long-term clinical outcome with etanercept treatment and adalimumab treatment of rheumatoid arthritis with respect to immunogenicity" (Krieckaert et al. 2012).

- Atzeni et al., 2012. "Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry" (Atzeni et al. 2012).

- Laas et al., 2009. "Early improvement of health-related quality of life during treatment with etanercept and adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice" (Laas et al. 2009).
- Navarro-Millán et al., 2016. "Comparative Effectiveness of Etanercept and Adalimumab in Patient Reported Outcomes and Injection-Related Tolerability" (Navarro-Millán et al. 2016).
- Ramírez-Herráiz et al., 2013. "Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice" (Ramírez-Herráiz et al. 2013).
- Santos-Moreno et al., 2020. "Direct Comparative Effectiveness Among 3 Anti-Tumor Necrosis Factor Biologics in a Real-Life Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis" (Santos-Moreno et al. 2016).
- Santos-Moreno et al., 2016. "Clinical Effectiveness and Safety of Treatment With Anti-Tumor Necrosis Factor α Drugs in a Cohort of Colombian Patients With Rheumatoid Arthritis" (Santos-Moreno y Sánchez-Vanegas 2020).
- Simard et al., 2011. "Mortality rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: drug-specific comparisons in the Swedish Biologics Register" (Simard et al. 2011).
- Van Dartel et al., 2013. "Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry" (Dartel et al. 2013).
- Chiu et al., 2017. "A real-world risk analysis of biological treatment (adalimumab and etanercept) in a country with a high prevalence of tuberculosis and chronic liver disease: a nationwide population-based study" (Chiu et al. 2017).
- Roest et al., 2022. "Disease-specific ADRs of TNF- α inhibitors as reported by patients with inflammatory rheumatic diseases: a registry-based prospective multicenter cohort study" (Roest et al. 2022).



Los siguientes estudios no fueron incluidos en la evidencia del presente dictamen porque no evaluaron el uso de ADA versus ETA, comparación objetivo del presente dictamen.

- Cho et al., 2014. "A comparison of incidence and risk factors for serious adverse events in rheumatoid arthritis patients with etanercept or adalimumab in Korea and Japan" (Cho et al. 2014).
- Dewedar et al., 2012. "Lack of adverse effect of anti-tumor necrosis factor- α biologics in treatment of rheumatoid arthritis: 5 years follow-up" (Dewedar et al. 2012).

Los siguientes estudios no fueron incluidos en la evidencia del presente dictamen porque analizó pacientes con y sin experiencia con anti-TNF, población que no es objetivo del presente dictamen.

- Dos Santos et al., 2016. "Comparative effectiveness of adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis in the Brazilian Public Health System" (dos Santos et al. 2016).
- Martínez-Santana et al., 2013. "Comparison of drug survival rates for tumor necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis" (Martínez-Santana et al. 2013).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Fraenkel et al., 2021. "2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis" (Fraenkel et al. 2021)

La presente GPC fue elaborada por *The American College of Rheumatology* (ACR), y representa una actualización de la guía de la ACR del 2015 (Singh et al. 2016). El objetivo de la guía fue actualizar, con evidencia de alta calidad, las recomendaciones para el manejo de pacientes con AR. La guía fue elaborada por un panel de expertos en reumatología, metodólogos, y personas con AR. Los autores de la guía realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia de estudios publicados hasta diciembre del 2019. Adicionalmente, los autores emplearon la metodología GRADE para evaluar la evidencia y formular sus recomendaciones (Désirée van der Heijde et al. 2015). En la publicación no se señala la fuente de financiamiento de esta GPC.

La gradación de la calidad de la evidencia se realizó en los siguientes niveles: alta, cuando los autores tienen mucha confianza en que el verdadero efecto es similar al efecto estimado; moderado, cuando los autores creen que es probable que el verdadero efecto está cerca al efecto estimado; bajo, cuando el verdadero efecto puede ser marcadamente diferente del efecto estimado; muy bajo, es probable que el verdadero efecto sea marcadamente diferente del efecto estimado (Guyatt et al. 2008). Además, los autores emplearon un sistema de gradación de recomendaciones: fuerte y condicional. La recomendación fue fuerte cuando el panel tenía una alta confianza en que los beneficios de la intervención sobrepasaban (o viceversa). En contraste, una recomendación condicional se daba cuando el panel no tenía certeza sobre el balance riesgo beneficio, debido a la baja o muy baja calidad de la evidencia en la que se basó, o debido a que la decisión era sensible a las preferencias del paciente, o cuando se esperaba que los costos afecten la decisión.



Recomendaciones

- En pacientes con AR que reciben FARMEb o FARMEse y que no alcanzan el objetivo (baja actividad de la enfermedad o remisión), se recomienda condicionalmente, el cambio a un FARME biológico o a un FARME sintético-específico de una diferente clase sobre el cambio a un FARMEb o FARMEse de una misma clase (calidad de la evidencia: muy baja, fuerza de la recomendación: condicional).



Los autores indican que la recomendación fue condicional porque era probable que las preferencias del médico y del paciente se basaran en experiencias previas con FARME específicos. Además, señalan que las preguntas de investigación inicialmente planteadas para emitir esta recomendación se enfocaron en la comparación de FARME individuales y no en el grupo de FARMEb, como se hace referencia en la recomendación. No se indican las razones por las que se dio esta modificación.

En la publicación se señala que la recomendación se basó en evidencia de muy baja certeza, que mostró una mejora mayor en la actividad de la enfermedad y en la sobrevida del medicamento en pacientes que cambian entre clases de FARMEb o FARMEse. Para emitir esta recomendación la ACR evaluó varias comparaciones entre diversos FARMEb o FARMEse y el cambio a un segundo FARMEb de tipo anti-TNF. En una de estas comparaciones, se evaluó el cambio a un segundo FARMEb de tipo anti-TNF en comparación con continuar con el mismo manejo. Para evaluar esta comparación se tomaron en cuenta los resultados de un ECA que evaluó la continuación con ETA en comparación con el cambio a infliximab en pacientes con RI a ETA (Furst et al. 2007), población y comparación que no son objeto del presente dictamen. Además, se tomaron en consideración los resultados de dos RS con MA que evaluaron la seguridad de ADA versus ETA por comparación indirecta; pero que consideraron estudios que analizaron pacientes con falla solo al tratamiento con FARMEc, población



que difiere con la población objeto del presente dictamen (Tarp et al. 2017; Singh et al. 2011).

Análisis crítico

La GPC de la ACR recomienda, condicionalmente, que en pacientes con AP y falla a un FARMEb de tipo anti-TNF, como infliximab, se debe preferir el cambio a un FARMEb de otro tipo o un FARMEse, en lugar de cambiar a un segundo FARMEb de tipo anti-TNF, como ADA o ETA. Es importante resaltar que, la recomendación se basó en evidencia de muy baja calidad y la recomendación fue condicional porque era probable que se basara en la experiencia previa de los especialistas.

En relación con la calidad metodológica de la GPC de la ACR, se observó que los autores realizaron una RS de la evidencia, pero no describen claramente los criterios para la selección. Además, se observó que no existe una relación explícita entre la recomendación analizada y la evidencia que sustentó la recomendación. Esto debido a que, a pesar de que se recomienda el cambio entre las diferentes clases de FARMEb o FARMEse, no se encontró evidencia para todos los posibles cambios entre FARMEb o FARMEse disponibles. Incluso los autores indican que la recomendación fue condicional porque probablemente se basó en la experiencia de los especialistas. Por otro lado, la guía fue revisada por expertos externos antes de ser publicada, es decir que, además de los autores, otros especialistas verificaron, entre otros aspectos, la veracidad de las recomendaciones y de la evidencia analizada. Sobre el conflicto de interés, un número reducido de autores (4/35) declaró haber recibido algún beneficio de la empresa Abbvie, fabricante de adalimumab. Esto se tuvo en cuenta porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar el riesgo de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017). Debido a estas limitaciones, la recomendación de la guía de la ACR debe ser considerada con cautela.

Spanish Society of Rheumatology (SSR) 2022. "Clinical practice guidelines management of patients with rheumatoid arthritis" (SSR 2021)

El presente documento fue elaborado por *The Spanish Society of Rheumatology* (SSR), con el objetivo de proveer a los reumatólogos y otros profesionales de salud con recomendaciones sobre las opciones de tratamiento disponibles para el manejo clínico de pacientes adultos con AR basado en la mejor evidencia disponible. Los autores realizaron una búsqueda sistemática de artículos publicados hasta diciembre del 2017, e incluyeron artículos sugeridos por los investigadores o revisores publicados hasta el 2018. La evaluación de la evidencia se realizó con el sistema modificado de SIGN. En la publicación se señala que el desarrollo de la GPC fue financiado por las empresas farmacéuticas Abbvie, BMS, Lilly, MSD, Pfizer, Roche y UCB. No obstante, los autores indican que los financiadores no influyeron directa o indirectamente en la selección de

los panelistas, búsqueda o la interpretación de la evidencia, ni en ninguna parte del borrador final de la guía.

La gradación de la calidad de la evidencia se realizó en los siguientes niveles: 1++, cuando la evidencia provenía de MA de alta calidad, RS de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo; 1+, cuando la evidencia provenía de MA bien realizados, RS o ECA con bajo riesgo de sesgo; 1-, cuando la evidencia provenía de MA, RS o ECA con alto riesgo de sesgo; 2++, cuando la evidencia provenía de RS de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes. Estudios de casos y controles o estudios de cohortes de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión, sesgo o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal; 2+, cuando la evidencia provenía de estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal; 2-, cuando la evidencia provenía de estudios de casos y controles o de cohortes con alto riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal; 3, cuando la evidencia provenía de estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos, series de casos; y 4, cuando la evidencia provenía de la opinión de expertos.

Los niveles de gradación de las recomendaciones fueron: A, cuando al menos un MA, RS o ECA era calificado como 1++ y era directamente aplicable a la población objetivo o una RS de ECA o un conjunto de evidencia que consiste principalmente en estudios clasificados como 1+ directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren la coherencia general de los resultados; B, cuando el cuerpo de la evidencia incluía estudios clasificados como 2++ directamente aplicables a la población objetivo y que muestren resultados consistentes, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+; C, cuando el cuerpo de la evidencia incluía estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población objetivo y que muestren resultados consistentes, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++; y D, cuando la evidencia era de nivel 3 o 4, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+.

Recomendaciones

- En pacientes con AR y RI a un primer anti-TNF es justificable el uso de un segundo anti-TNF o un FARMEb con diferente objetivo, dependiendo del tipo de ineficacia y las características del paciente (calidad de la evidencia: 2++, 2-; fuerza de la recomendación: D).

Los autores señalan que la falta de eficacia de un FARMEb de tipo anti-TNF no descarta la eficacia potencial de otro FARMEb de tipo anti-TNF, dado lo siguiente: la estructura molecular de los FARMEb de tipo anti-TNF, sus diferentes fuerzas de afinidad para unirse a la membrana y a las formas solubles del factor Alpha de los TNF, su capacidad para bloquear la alfa-linfotoxina y el hecho de que la pérdida de la eficacia de los biológicos se debe a la producción de los anticuerpos (Bartelds et al. 2011).

La recomendación se sustentó en tres estudios que evaluaron la eficacia de los FARMEb en pacientes con RI a un FARMEb de tipo anti-TNF; pero ninguno evaluó el uso de ADA versus ETA. Uno fue un ECA que comparó el uso de un FARMEb de tipo no anti-TNF versus un segundo FARMEb de tipo anti-TNF (Gottenberg et al. 2016), considerado evidencia de nivel 2++. El segundo estudio fue un subanálisis que comparó el uso de tocilizumab, ETA y abatacept (Hirabara et al. 2014), considerado evidencia de nivel 2-. El tercer estudio fue prospectivo y comparó el uso de rituximab versus ETA, ADA o infliximab (Torrente-Segarra et al. 2016), considerado evidencia de nivel 2-. La SSC indica que, luego del análisis de esta evidencia, decidió realizar una recomendación que no priorice el uso de un FARMEb de tipo anti-TNF sobre un FARMEb de tipo no anti-TNF, dado que la evidencia disponible no brindaba resultados concluyentes sobre la superioridad de uno sobre otro.



Análisis crítico

La GPC de la SSR recomienda que en pacientes con AR y RI a un primer anti-TNF, como infliximab, se puede dar un segundo anti-TNF, como ADA o ETA. Los autores señalan que, la falla a un primer FARMEb de tipo anti-TNF no significa que un segundo FARMEb de tipo anti-TNF también falle, ya que existen diferencias entre los FARMEb de tipo anti-TNF a nivel de su estructura molecular, fuerza de afinidad, y capacidad para bloquear la alfa-linfotoxina.



En la evaluación de la calidad metodológica, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia, y dieron prioridad a la selección de ECA. A pesar de esto, no se observó una relación explícita entre la evidencia y las recomendaciones, porque no se encontró evidencia que analizara todos los posibles cambios entre FARMEb de tipo anti-TNF y los FARMEb de tipo no anti-TNF, esto a pesar de que la recomendación establece el cambio entre estos grupos en general. La guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada, que verificaron las recomendaciones y la evidencia revisada. En relación con el conflicto de interés, un alto número de autores (11/18) declaró haber recibido algún beneficio de la empresa Abbvie, fabricante de ADA, lo que aumenta el riesgo de sesgo a favor de ADA en las recomendaciones brindadas (Lundh et al. 2017). Por estas razones, las recomendaciones de la SSR también deben ser consideradas con precaución.

Smolen et al., 2020. "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update" (Smolen et al. 2020)

El presente documento fue elaborado *The European League Against Rheumatism* (EULAR) y tuvo por objetivo de actualizar las recomendaciones de tratamiento de la guía de EULAR del 2017 (Smolen et al. 2017). Los autores realizaron una búsqueda sistemática de estudios publicados entre el 2016 y el 2019, y emplearon la herramienta del *The Oxford Center for Evidence Based Medicine* (OCEBM) (OCEBM Levels of

Evidence Working Group 2009) para evaluar la evidencia. Además, se detalla que los autores emplearon el sistema GRADE para formular sus recomendaciones. La elaboración de la guía fue financiada por un fondo de EULAR.

Los niveles de gradación de la evidencia fueron: 1A, cuando la evidencia provenía de RS con homogeneidad de ECA; 1B, cuando la evidencia provenía de ECA individual con intervalo de confianza estrecho; 2A, cuando la evidencia provenía de RS con homogeneidad, de estudios de cohorte; 2B, cuando la evidencia provenía de estudio de cohorte individual; 2C, cuando la evidencia provenía de estudios ecológicos; 3A, cuando la evidencia provenía de RS con homogeneidad de estudios de caso-control; 3B, cuando la evidencia provenía de estudio caso-control individual; 4, cuando la evidencia provenía de estudio de series de casos; 5, opinión de expertos. Por otro lado, los niveles de gradación de las recomendaciones fueron: A, categoría de la evidencia 1; B, categoría de evidencia 2 o 3 o extrapolaciones de evidencia de categoría 1; C, categoría de evidencia 4 o extrapolaciones de evidencia de categoría 2 o 3; D, categoría de evidencia 5 o estudios inconsistentes o inconclusos de cualquier nivel. Adicionalmente, las recomendaciones fueron gradadas de acuerdo con el nivel de acuerdo del comité de expertos, empleando una escala del 0 al 10.



Recomendaciones

- Si un FARME biológico* o FARME sintético-específico* ha fallado, el tratamiento con otro FARME biológico o FARME sintético-específico debe ser considerado; si una terapia con FARME inhibidor-TNF ha fallado, los pacientes pueden recibir terapia con un agente que tenga diferente mecanismo de acción o un segundo inhibidor-TNF (nivel de evidencia: 1B* y nivel de recomendación: A*; nivel de evidencia: 5* y nivel de recomendación: D*; nivel de acuerdo: 8.9).



Dentro de la evidencia que sustentó esta recomendación, se analizaron tres ECA que evaluaron el cambio entre FARMEb de tipo anti-TNF (Smolen et al. 2016; M. E. Weinblatt et al. 2012; Smolen et al. 2009). No obstante, ninguno evaluó el cambio de infliximab a ADA o ETA, ambas características de la PICO objeto del presente dictamen. Estos ECA analizaron el cambio de uno o más FARME biológico de tipo anti-TNF (i.e. adalimumab, etanercept o infliximab) a certolizumab (Smolen et al. 2016; M. E. Weinblatt et al. 2012) o golimumab (Smolen et al. 2009), ambos FARMEb de tipo anti-TNF que no están disponibles en EsSalud.

Análisis crítico

La GPC de la ACR recomienda el uso de un segundo FARMEb de tipo anti-TNF, como ADA o ETA, en pacientes que han fallado a un primer FARMEb de tipo anti-TNF, como infliximab.

En la evaluación de la calidad metodológica, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia; pero no detallan los términos usados para realizar



la búsqueda de evidencia, qué criterios emplearon para seleccionar la evidencia a utilizarse en la elaboración de las recomendaciones, ni las limitaciones y fortalezas de la evidencia seleccionada. Además, se observa que tampoco existe una relación explícita entre la evidencia y las recomendaciones, porque no se encontró evidencia para todos los posibles cambios entre los FARMEb y los FARMEse. Esto es relevante porque existe la posibilidad de que los resultados individuales de eficacia y seguridad de los diferentes FARMEb de tipo anti-TNF sean variables, a pesar de que sean del mismo tipo de FARMEb. Por otro lado, la guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada, que revisaron la veracidad de las recomendaciones y de la evidencia. En relación con el conflicto de interés, 32 de 47 de los autores declararon haber recibido algún beneficio de la empresa Abbvie, fabricante de adalimumab, lo que puede aumentar el riesgo de sesgo a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017). Por estas razones, las recomendaciones de la EULAR también deben ser consideradas con cautela.



Kawahito et al., 2022. "Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis—secondary publication" (Kawahito et al. 2022)



El presente documento fue elaborado por *The Japan College of Rheumatology* (JCR) y tuvo el objetivo de actualizar las recomendaciones de la terapia propuesta en la versión del 2014. Los autores realizaron una búsqueda sistemática de estudios publicados entre septiembre del 2012 y septiembre del 2019, y, además, agregaron estudios relevantes publicados después de septiembre del 2019. La JCR empleó el sistema GRADE para evaluar la evidencia y para formular sus recomendaciones. En la publicación se indica que la guía fue financiada por el Ministerio de Salud de Japón.



Los niveles de gradación de la evidencia fueron: A (alta), cuando los autores tienen mucha confianza en que el verdadero efecto es similar al efecto estimado; B (moderado), cuando los autores creen que es probable que el verdadero efecto está cerca al efecto estimado; C (bajo), cuando el verdadero efecto puede ser marcadamente diferente del efecto estimado; D (muy bajo), es probable que el verdadero efecto sea marcadamente diferente del efecto estimado. Los niveles de gradación de las recomendaciones fueron: fuerte y débil (condicional). La recomendación fuerte sugería que la mayoría de las personas escogerían la intervención. En contraste, una recomendación débil implicaba que es probable una variación importante en la decisión que tomen las personas informadas. Las recomendaciones fueron débiles cuando había un equilibrio cercano en las consecuencias deseables e indeseables, cuando había una variación sustancial o incertidumbre en los valores y preferencias de los pacientes, y cuando las intervenciones requerían recursos considerables.

Recomendaciones

- Se sugiere el cambio a un FARME biológico de tipo no anti-TNF en comparación con otro FARME biológico de tipo anti-TNF en pacientes con AR con actividad de la enfermedad severa o moderada que han tenido una RI a un FARME biológico de tipo anti-TNF (nivel de evidencia: D y nivel de recomendación: débil)

La recomendación se sustentó en los resultados de un ECA de etiqueta abierta, considerados evidencia de baja y muy baja calidad, que analizó pacientes con respuesta insuficiente a un FARMEb de tipo anti-TNF (Gottenberg et al. 2016). Este ECA evaluó el uso de un segundo FARMEb de tipo anti-TNF en comparación con el empleo de un FARMEb de tipo no anti-TNF, comparación que difiere con el objetivo del presente dictamen. El JCR tomó en consideración que el ECA de Gottenberg et al. mostró una mejora estadísticamente significativa a favor del uso de un FARMEb de tipo no anti-TNF en la respuesta EULAR y, no diferencias en el DAS28-ESR e incidencia de EAS o infecciones serias. A pesar de esto, el JCR señala que debido a la falta de ECA con doble ciego que comparen directamente FARMEb de tipo anti-TNF versus FARMEb de tipo no anti-TNF, la evidencia fue considerada de muy baja calidad, y la recomendación fue débil (condicional).

Análisis crítico

La GPC del JCR recomienda que, en pacientes con falla a FARMEb de tipo anti-TNF, como infliximab, se sugiere el uso un FARMEb de tipo no anti-TNF en lugar de un FARMEb de tipo anti-TNF, como ADA o ETA. No obstante, la recomendación se basó en evidencia de muy bajo nivel, y fue de nivel débil, debido a la falta de evidencia de calidad que compare estos dos grupos.

En la evaluación de la calidad metodológica, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia y los criterios de selección de la evidencia son claros. Además, describen claramente las limitaciones y fortalezas de la evidencia. No obstante, no se observa una relación explícita entre la evidencia y la recomendación. Esto debido a que, a pesar de que la recomendación señala el cambio a un FARMEb de tipo no anti-TNF sobre un FARMEb de tipo anti-TNF, no se encontró evidencia que comparara cada uno de los FARMEb disponibles entre ellos. Además, en la publicación, no se indica si la guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada. Sobre el conflicto de interés, un gran número de autores (16/19) reportó haber recibido algún tipo de beneficio de la empresa Abbvie, fabricante de adalimumab. Esto último genera dudas sobre si la opinión de los expertos que participaron en la elaboración de las recomendaciones estuvo influenciada por intereses personales o económicos. Todas estas limitaciones generan que las recomendaciones de la guía deban ser consideradas con cautela.

Louthrenoo 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).

La presente GPC elaborada por *The Thai Rheumatism Association* (TRA), tuvo como objetivo actualizar las primeras recomendaciones de la TRA publicadas en el 2006. La TRA realizó la búsqueda de la evidencia publicada entre enero del 2010 y junio del 2015. Los autores emplearon el sistema GRADE para evaluar los artículos seleccionados, y emplearon los sistemas de gradación de la evidencia y de la fuerza de la recomendación de Harbour y Miller (Harbour y Miller 2001). La elaboración de la guía fue financiada por la TRA.

Los niveles de gradación de la calidad de la evidencia fueron: 1++, MA de alta calidad, RS de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo; 1+, MA bien realizados, RS de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgo; 1-, MA, RS o ECA, o ECA con alto riesgo de sesgo; 2++, RS de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes, o estudios de casos y controles o estudios de cohortes de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión, sesgo o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal; 2+, estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal; 2-, estudios de casos y controles o de cohortes con alto riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal; 3, estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos, series de casos; y 4, opinión de expertos.

Por otro lado, los niveles de gradación de la fuerza de las recomendaciones fueron: A, al menos un MA, RS o ECA calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objetivo o una RS de ECA o un conjunto de evidencia que consiste principalmente en estudios clasificados como 1+ directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren la coherencia general de los resultados; B, un conjunto de evidencia que incluye estudios clasificados como 2++ directamente aplicables a la población objetivo y que muestren resultados consistentes, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+; C, un conjunto de evidencia que incluye estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población objetivo y que muestren resultados consistentes, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++; D, Evidencia de nivel 3 o 4, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+.

Adicionalmente, los autores emplearon un sistema de voto electrónico anónimo e independiente para determinar el nivel de acuerdo de los participantes en relación con cada una de las recomendaciones. Es importante mencionar, que, a pesar de que los niveles de gradación de la evidencia de Harbour y Miller utilizan los símbolos + y -, la GPC no los utiliza. Los niveles de la fuerza de las recomendaciones, si coinciden con los niveles descritos por Harbour y Miller.

Recomendaciones

- Si el paciente no mejora luego de tres meses o si no alcanza el objetivo del tratamiento (remisión o baja actividad de la enfermedad) a los seis meses de iniciada la terapia con FARME biológicos o FARME sintético-específicos²; ya sea por falta o pérdida del beneficio³, se recomienda cambiar a otro FARME biológico o FARME sintético-específico de la misma clase o con otro mecanismo de acción (nivel de evidencia: IV⁴; fuerza de la recomendación: D⁵; nivel de evidencia: II; fuerza de la recomendación: B; nivel de acuerdo: 91.3 %).

Dentro de la evidencia analizada para emitir esta recomendación, se incluyeron dos RS con MA que consideraron pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF (Schoels et al. 2012; Salliot et al. 2011). Ambas RS con MA analizaron el ECA de Smolen et al. que comparó el uso de golimumab (FARMEb de tipo anti-TNF no disponible en EsSalud) en comparación con placebo (Smolen et al. 2009). La TRA tomó en consideración que los resultados de las RS con MA, por comparación indirecta, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de golimumab en comparación con otros FARMEb de tipo no anti-TNF. Comparación que difiere con el objetivo del presente dictamen.



Análisis crítico

La GPC de la TRA recomienda el uso de un segundo FARMEb de tipo anti-TNF, como ADA o ETA, en pacientes con falla a un primer FARMEb de tipo anti-TNF, como infliximab.

En la evaluación de la calidad metodológica, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia; pero no describen los criterios de inclusión o exclusión de la evidencia, y no presentan las limitaciones y fortalezas de la evidencia. De igual manera, tampoco se observa una relación explícita entre la evidencia analizada y la recomendación, porque no se encontró evidencia para cada uno de los cambios disponibles entre FARMEb y FARMEse. En la guía tampoco se señala si la guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada. En relación con el conflicto de interés, no se reporta que alguno de los autores haya recibido algún beneficio de la empresa Abbvie, fabricante de ADA. Debido a estas limitaciones, la recomendación de la guía de la TRA también debe ser considerada con precaución.



ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus (CONITEC). "Medicamentos Biológicos (infiximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatóide" (CONITEC 2012)

La presente ETS, elaborada por el CONITEC de Brasil, evalúa la incorporación al sistema de salud de Brasil de ADA, ETA, infliximab, rituximab, abatacept, tocilizumab, golimumab y certolizumab pegol (estos cinco últimos medicamentos no son objeto del presente dictamen) para su uso en pacientes adultos con AR. Para ello, el CONITEC analizó la evidencia proveniente de tres RS, dos brindaron evidencia sobre la eficacia (Turkstra, Ng, y Scuffham 2011; Devine, Alfonso-Cristancho, y Sullivan 2011) y una sobre la seguridad (Singh et al. 2011) de los FARME biológicos objeto de la ETS. Además, en el documento se señala que no se encontraron ECA que comparen directamente todos estos FARMEb.

El CONITEC, luego del análisis de la evidencia, decidió mantener ADA, ETA e infliximab, e incorporar el resto de FARMEb evaluados en el sistema de salud de Brasil, para pacientes con AR y falla al tratamiento previo con FARME. La recomendación fue condicionada a a) la actualización del protocolo clínico y directrices terapéuticas del Ministerio de Salud, b) la no asociación de los FARMEb a efectos de inmunosupresión y eventos adversos (EA), y c) la reducción del precio de los FARMEb.

El CONITEC describe que los resultados de las dos RS que analizaron la eficacia de los FARMEb objeto de la ETS fueron diferentes. Una de ellas, mostró no diferencias en la respuesta ACR50 entre los FARMEb objeto de la ETS en pacientes con AR y falla al tratamiento previo con MTX (Devine, Alfonso-Cristancho, y Sullivan 2011). En contraste, la otra RS mostró que certolizumab pegol era más eficaz que el resto de FARMEb; pero este resultado fue considerado impreciso, por los intervalos de confianza amplios (Turkstra, Ng, y Scuffham 2011). Frente a esto, el CONITEC decidió analizar todos los estudios incluidos en ambas RS. El CONITEC indica que la mayoría de los estudios incluidos coincidieron; pero, sobre los estudios de certolizumab pegol y golimumab, identificaron limitaciones que pudieron alterar las tasas de respuesta reportadas. Por lo que, el CONITEC concluyó que la evidencia proveniente de estas dos RS no mostraba diferencias entre los FARMEb objeto de la ETS en la respuesta ACR en pacientes con AR que fallan a un FARME previo.

El CONITEC también tomó en consideración las decisiones de otras ETS que evaluaron la incorporación en los sistemas de salud de Reino Unido, Canadá y Australia FARME biológicos objeto de la ETS. El CONITEC señala que, en las ETS de Reino Unido, Canadá y Australia, todos los FARMEb objeto de la ETS fueron considerados semejantes en términos de su eficacia, con pocas diferencias en relación con la línea de tratamiento en la que se empleaban. Todas las ETS recomendaron como segunda

línea de tratamiento (falla a dos FARME) a los FARMEb de tipo anti-TNF (ADA, ETA, golimumab e infliximab), y, además, NICE, los recomienda como tercera línea de tratamiento (falla a dos FARMEb de tipo anti-TNF).

Sobre la evidencia de seguridad, el CONITEC valoró los resultados de la RS de Singh et al., que no encontró diferencias en el reporte de eventos adversos serios (EAS), EA y abandono por EA, excepto para las comparaciones de certolizumab y golimumab (Singh et al. 2011). Certolizumab pegol fue asociado con un mayor número de EA en comparación con ADA, y ADA presentó una mayor tasa de EAS que golimumab. Además, certolizumab pegol, fue asociada con una mayor incidencia de infecciones graves que abatacept, ADA, ETA, golimumab y rituximab.

El análisis de impacto presupuestario estableció que el costo anual por paciente, con peso de 110 Kg, sería de R\$ 29.211,12 para ADA, \$ 29.568,00 para ETA, y R\$ 27.280,80 para infliximab. Por otro lado, para abatacept, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab y rituximab el costo anual oscilaría entre los R\$ 13.610,44 y los R\$ 51.845,51. El CONITEC señala que, a pesar de que los FARMEb objeto de la ETS tienen eficacia similar, existe una gran diferencia en el costo del tratamiento por paciente.

El CONITEC decidió mantener ADA para pacientes con AR activa y falla a la terapia previa con FARME, condicionado a una reducción en el precio de ADA, entre otras indicaciones. La decisión se sustentó en la no diferencia encontrada en la respuesta ACR entre ADA y los otros FARMEb evaluados en la ETS, entre ellos ETA, y en el perfil de seguridad similar entre estos FARMEb. Adicionalmente, se debe tener en consideración que, no es posible extrapolar los resultados de costo-efectividad del CONITEC a la realidad de EsSalud, por tratarse de diferentes contextos económicos y sanitarios.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation: Adalimumab" (CADTH 2005)

La presente ETS, elaborada por la CADTH de Canadá, evaluó el uso de ADA en pacientes con AR activa moderada a grave activa que tienen RI a uno o más FARME. La CADTH realizó una revisión de datos publicados y no publicados; sin embargo, no brindan las referencias de los estudios que analizaron, ni los criterios de inclusión. En el documento se señala que la CADTH analizó cuatro ECA de tipo doble ciego, que evaluaron el uso de ADA (en monoterapia o en combinación) versus placebo en pacientes con AR activa y RI a uno o más FARME, durante seis a 12 meses (solo un ECA).



La CADTH, luego del análisis de la evidencia, decidió recomendar la inclusión de ADA en la lista de medicamentos para pacientes con AR activa moderada a grave a que cumplan con los criterios de financiamiento del plan de medicamentos de infliximab o ETA (i.e. pacientes que deben ser refractarios o intolerantes a al menos dos FARME potentes, incluyendo metotrexato y leflunomida). Además, detallan que el número de dosis debe ser limitado a 26 dosis de 40 mg por año, sin escalación de la dosis, y que ADA no debe ser usado en combinación con otros anti-TNF.

La CADTH detalla que la recomendación de ADA se condicione a ciertos criterios porque la evidencia científica sobre el beneficio o daño de ADA en el largo plazo no fue suficiente. Además, mencionan que estudios con periodos de seguimiento relativamente cortos fueron los que mostraron una mejora en la sintomatología de los pacientes con AR moderada a grave; por lo que se requiere de evidencia de seguridad en el largo plazo.

Sobre la evidencia de eficacia, la CADTH tuvo en consideración que los resultados de los cuatro ECA mostraban una diferencia estadística y clínicamente significativa a favor de ADA y en comparación con placebo en la mejora de síntomas, el conteo de articulaciones sensibles, el conteo de articulaciones dolorosas, la actividad global de la enfermedad evaluada por el paciente y por el médico, la evaluación de la habilidad funcional del paciente, y en las tasas de respuesta ACR20 y ACR50. Adicionalmente, la CADTH observó que las tasas de respuesta ACR20 y ACR50 fueron mayores en pacientes que recibieron ADA en combinación con otro FARME en comparación con aquellos que recibieron solo ADA; y que la respuesta ACR20 es menor en pacientes con anticuerpos humanos anti-humanos en comparación con pacientes que no desarrollan estos anticuerpos.

La CADTH también tomó en cuenta los resultados de calidad de vida y de seguridad de los ECA analizados. Los resultados de calidad de vida, desenlace evaluado en dos ECA, también mostraron mejoras estadística y clínicamente significativas en las subescalas de los dominios del SF36 a favor de ADA 40 mg dos veces a la semana versus placebo. De igual forma, en la evaluación del cambio estructural a los 12 meses, evaluado con el puntaje total Sharp y en un solo ECA, también se reportó una mejora estadísticamente significativa a favor de ADA más MTX versus MTX. Por otro lado, sobre la seguridad de uso de ADA, la CADTH señala que, en los cuatro ECA, una mayor cantidad de pacientes desarrollaron cáncer en el grupo de ADA (1.23 %) que en el grupo control (0.29 %), con una diferencia cercana a la relevancia estadística ($p = 0.08$). Por lo que, la CADTH señala que los pacientes deben ser advertidos del riesgo de desarrollo de cáncer. Adicionalmente, la CADTH menciona que la tasa de cualquier infección fue mayor en el grupo de ADA que en el grupo placebo (RR: 1.2; IC 95 %: 1.07 a 1.34; $p < 0.01$).

Entre las otras razones que la CADTH valoró para la recomendación, se señala que la administración de ADA por inyección subcutánea una vez cada dos semanas, es también conveniente para el paciente, en comparación con ETA que se administra tres



veces por semana, o infliximab, que se administra por infusión intravenosa. Además, la CADTH estimó que el costo de ADA sería de \$ 17,160 por año, lo que sería similar o menor que el costo anual de ETA o infliximab.

La CADTH decide incluir ADA para uso en pacientes con AR activa moderada a grave que cumplan con los criterios de financiamiento del plan de medicamentos de infliximab o ETA, como que los pacientes deben ser refractarios o intolerantes a al menos dos FARME potentes, incluyendo MTX y leflunomida. La CADTH refiere que condicionó el uso de ADA bajo ciertos criterios, debido a la falta de evidencia de eficacia y seguridad en el largo plazo. La CADTH valoró los resultados de cuatro ECA, no se especifica cuales, que mostraron mejoras estadísticas y/o clínicamente significativas en la eficacia, en términos de la respuesta ACR, y calidad de vida a favor de ADA. Además, tomaron en cuenta el beneficio adicional del esquema de aplicación de ADA en comparación con ETA. Sobre la seguridad, resaltan que los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de desarrollo de cáncer y de infecciones con el tratamiento de ADA. Finalmente, no es posible extrapolar los resultados de costo-efectividad de CADTH a EsSalud debido a las diferencias en los contextos económico, normativo y procedimental entre el Perú y Canadá.



National Institute for Health and Care Excellence (NICE). "Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor" (NICE 2010).

La presente ETS evaluó el uso de ADA, ETA, infliximab, rituximab y abatacept (estos tres últimos medicamentos no son objeto del presente dictamen) en pacientes adultos con AR luego de la falla a FARMEb de tipo anti-TNF. Para ello, el grupo de evaluación del NICE realizó una RS de la eficacia de ADA en pacientes con AR y falla a FARMEb de tipo anti-TNF. Adicionalmente, el NICE realizó un análisis de costo-efectividad de ADA, y evaluó el análisis de costo-efectividad presentado por la empresa Abbvie.

El NICE, luego del análisis de la evidencia, decidió 1) recomendar ADA, ETA, infliximab y abatacept, cada uno en combinación con metotrexato, como opciones de tratamientos solo en adultos con AR activa severa que tienen RI a, o tienen intolerancia a, otros FARME, incluido al menos un FARMEb de tipo anti-TNF, y en quienes no pueden recibir terapia con rituximab debido a que tienen contraindicación para rituximab, o cuando se suspende el tratamiento con rituximab por un EA. 2) Recomendar ADA en monoterapia y ETA en monoterapia como opciones de tratamiento para adultos con AR activa severa que tienen RI a, o tienen intolerancia a, otros FARME, incluyendo al menos un FARMEb de tipo anti-TNF, y en quienes no pueden recibir terapia con rituximab debido a que tienen contraindicación para MTX, o cuando se suspende el tratamiento con MTX por un EA. Además, NICE brinda otras recomendaciones, que no aplican para la evaluación del presente dictamen.



En la evaluación de la eficacia, el NICE observó que la evidencia disponible sobre la eficacia de ADA, ETA e infliximab luego de la falla a un primer FARMEb de tipo anti-TNF, provenía de estudios observacionales con varias limitaciones, como: cortos periodos de seguimiento, pequeños tamaños de muestra, y, en la mayoría de los casos, sin grupo de comparación, entre otras limitaciones. Estas limitaciones no permitieron conocer qué pasaría si los pacientes no recibían terapia y, que, además, afectaban la generalización de los resultados. Sobre la evidencia de ADA, el NICE identificó cinco estudios no aleatorizados, cuatro de ellos con pequeños tamaños de muestra (de 24 a 41), y el quinto estudio con un tamaño de muestra de 899 pacientes. El NICE señala que no pudo combinar los resultados de estos estudios, porque había una alta heterogeneidad entre ellos. El NICE tomó en consideración las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 reportadas en los tres estudios, tasas que estuvieron entre el 46 % a 75 %, 27 % a 50 %, y de 13 % a 33 %, respectivamente. Además, cuatro estudios reportaron mejoras en el promedio de DAS28 de entre 1.30 a 1.90 en comparación con los valores pre-tratamiento. Asimismo, tomaron en cuenta que tres estudios reportaron mejoras en el HAQ de entre 0.21 a 0.48 cuando se comparó con los valores pre-tratamiento.

Adicionalmente, el NICE discutió la efectividad clínica de un segundo FARMEb de tipo anti-TNF luego de la falla a un primer FARMEb de tipo anti-TNF. El NICE valoró que los especialistas señalaran que un segundo FARMEb de tipo anti-TNF era clínicamente efectivo, porque a pesar de que, la falla a un primer FARMEb de tipo anti-TNF está asociada con un incremento en el riesgo de falla a un segundo FARMEb de tipo anti-TNF; la proporción de pacientes con una buena respuesta era comparable. Además, el NICE valoró los datos del *British Society for Rheumatology Biologics Register* que mostraron una mejora en el HAQ en pacientes que recibieron un segundo FARMEb de tipo anti-TNF, pero señalaron que esta base de datos tenía limitaciones. Basado en esta información, el NICE concluyó que, ante la ausencia de cualquier dato rigurosamente controlado no se puede cuantificar con certeza el efecto relativo de ADA, ETA o infliximab en comparación con FARMEc o con FARMEb alternativos.

El NICE también tomó en consideración la información sobre el manejo clínico actual de los pacientes con AR brindada por los especialistas, y la opinión de los pacientes. Los especialistas indicaron que la AR es una enfermedad heterogénea y que puede haber diferencias en la respuesta de los pacientes a un mismo tratamiento. Por su parte, los pacientes manifestaron que la AR tiene un impacto severo en su calidad de vida, y que la fatiga, dolor y depresión son comunes entre los pacientes.

El NICE también evaluó la posibilidad de considerar a todos los FARMEb de tipo anti-TNF como un solo grupo en relación con la eficacia clínica. El NICE tuvo en consideración que, debido a que cada FARMEb de tipo anti-TNF tiene un mecanismo de acción diferente, y que existen variaciones en los mecanismos de la AR, las respuestas al tratamiento con FARMEb de tipo anti-TNF pueden ser variadas. Por lo que, el NICE concluyó que no sería apropiado asumir que los FARMEb de tipo anti-TNF

forman un grupo homogéneo en relación con su eficacia clínica. Sin embargo, señala que, dada la ausencia de evidencia, actualmente no es posible distinguir con certeza entre los inhibidores de TNF en términos de su efectividad clínica.

El análisis de costo-efectividad en pacientes que no pueden recibir rituximab por tener una contraindicación para rituximab o MTX, o en quienes el tratamiento con rituximab o MTX se suspende por EA, el ICER (incremental cost-effectiveness ratio) se basó en la comparación con los FARMEc. El NICE reportó que el ICER para ADA, ETA, infliximab y abatacept estuvo entre £23,800 y £27,400 por QALY ganado. El NICE consideró que estos ICER eran lo suficientemente bajos para compensar la incertidumbre sobre la efectividad de estos tratamientos; lo que sustentó la decisión de recomendar ADA, ETA, infliximab y abatacept. Adicionalmente el NICE reconoce que, en pacientes que no pueden recibir rituximab por tener una contraindicación para MTX, o en quienes el tratamiento con MTX se suspende por EA, las únicas opciones de tratamientos son ADA y ETA, porque infliximab y abatacept están aprobados para su uso en combinación con MTX.



El NICE recomienda ADA, en combinación con MTX o en monoterapia, como una opción en pacientes con AR y falla a al menos un FARMEb de tipo anti-TNF, que no pueden recibir rituximab o MTX. La decisión se basó en evidencia de baja calidad (i.e. estudios observacionales), que sugería que un segundo FARMEb de tipo anti-TNF era efectivo, en términos de la ACR20, ACR50, ACR70, DAS28 y HAQ, luego de la falla a un primer FARMEb de tipo anti-TNF. Además, el NICE tomó en cuenta la costo-efectividad de ADA en comparación con los FARMEc. Los resultados del análisis de costo-efectividad no pueden ser extrapolados a la realidad de EsSalud, debido a las diferencias en los contextos económicos y sanitarios de cada país.



iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Jobanputra et al., 2012. "A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years" (Jobanputra et al. 2012)

EL ECA RED SEA fue un estudio de fase IV, etiqueta abierta, pragmático¹, de no-inferioridad² y multicéntrico, que evaluó la no-inferioridad de ADA en comparación con ETA en pacientes con AR activa a pesar del uso previo o actual de dos FARME

¹ Estudios diseñados para evaluar la eficacia de las intervenciones en condiciones de práctica de rutina en la vida real. Este tipo de estudio produce resultados que pueden generalizarse y aplicarse en entornos de la práctica de rutina.

² Estudios que tienen la finalidad de establecer que el efecto del tratamiento experimental, cuando es comparado con el control activo, no está por debajo de un margen de no-inferioridad, que es la diferencia de eficacia que se acepta entre el tratamiento experimental y el control activo, que no es clínicamente relevante, y mientras no se sobrepase se considera que el nuevo tratamiento es no-inferior.

incluyendo MTX (a menos que estuviera contraindicado). El estudio tuvo una duración de 52 semanas (equivalentes a 12 meses), y en la publicación se detalla que el financiamiento del estudio se dio con un fondo del Hospital Queen Elizabeth.

En el estudio se incluyeron pacientes con edad mayor a 18 años, que cumplieron con el criterio de ACR 1987 para AR, y el criterio nacional para recibir tratamiento con FARMEb de tipo anti-TNF, a pesar de la falta de respuesta a al menos dos FARME incluyendo MTX. En el estudio se excluyeron pacientes si el médico que atendía al paciente creía que los FARMEb de tipo anti-TNF no eran adecuados o si creía que era poco probable que los pacientes entendieran los procedimientos del estudio o no estuvieran dispuestos a cumplirlos. También, excluyeron pacientes que habían recibido previamente cualquier FARMEb de tipo anti-TNF.



Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ADA 40 mg o ETA 50 mg en una proporción 1:1. Los médicos pudieron modificar las dosis de acuerdo con la licencia de los medicamentos. La aleatorización se realizó en tamaños de bloques aleatorios y se estratificó de acuerdo con el uso de MTX al inicio del estudio. Los sobres opacos y sellados de las secuencias de asignación fueron preparados y administrados en el centro patrocinador por un miembro del personal que no participó en el manejo del paciente. Además, en la publicación se detalla que el uso de otros FARME al momento del inicio del tratamiento con FARMEb de tipo anti-TNF fue permitido, pero que no influyó en la aleatorización.



El desenlace principal del estudio fue la proporción de pacientes que seguían tomando el medicamento luego de 12 meses luego de la aleatorización. Dentro de los desenlaces secundarios se analizó la proporción de pacientes que continuó en tratamiento a los seis meses y a las 104 semanas, el DAS28 proteína C reactiva (PCR) basado en cuatro variables (DAS28-PCR4): evaluación global del paciente, conteo de articulaciones dolorosas, conteo de articulaciones sensibles, satisfacción del tratamiento; la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento por diferentes razones, el puntaje EQ-5D, y el reporte de EA.



En relación con el cálculo del tamaño de muestra, los autores estimaron que necesitarían 124 pacientes (62 en cada grupo de tratamiento) para tener el 80.0 % de probabilidad de hallar una diferencia del 15.0 % con una confianza del 95.0 % (límite de no-inferioridad), con un análisis unilateral. Esto asumiendo que, basado en evidencia previamente reportada, alrededor del 75.0 % de los pacientes seguirían en tratamiento luego de un año, que una diferencia del 15.0 % en las tasas de discontinuación entre ADA y ETA sería clínicamente importante y sería suficiente para que los médicos escogieran un medicamento sobre otro. Además, asumieron que la verdadera proporción de pacientes que tomaron ADA en un año sería del 75.0 % comparado con 70.0 % para ETA. Los autores indican que emplearon la prueba exacta de Fisher para todas las comparaciones de proporciones, y la prueba de Mann-Whitney o la prueba T para muestras no pareadas para el resto de las comparaciones.

Resultados

En el estudio se describe que se aleatorizaron 125 pacientes, 63 en el grupo de ADA y 62 en el grupo de ETA, denominada población con intención a tratar (ITT); pero que solo 60 pacientes en cada grupo de estudio recibieron el medicamento, denominada población ITT modificada. Dentro de las características basales de los pacientes del grupo de ADA y ETA se describe que, el promedio y la desviación estándar (DE) de la edad fue de 55.0 ± 12.5 y 53.2 ± 13.4 , la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) de la duración de la enfermedad fue de 7.0 (3.3 a 13.0) y 5.5 (2.0 a 14.5), la mediana y el RIQ del número de FARME (no se especifica el tipo) usados fue de 2 (2.0 a 3.0) y 2 (2.0 a 3.0), y el uso concomitante de MTX se dio en el 66.7 % (40/60) y el 66.7 % (40/60), respectivamente. Además, se señala que el promedio y la DE del DAS28-PCR basal fue de 5.6 ± 0.9 y 5.8 ± 0.9 en el grupo de ADA y ETA, respectivamente. En relación con el balance de las características basales entre los grupos de tratamiento, los autores indican que hubo un desbalance en el número de pacientes que recibieron hidroxicloroquina (20.0 % [12/60] versus 1.7 % [1/60]) y el número de pacientes que recibieron esteroides orales (33.3 % [20/60] versus 45.0 % [27/60]) al inicio del estudio.

A continuación, se describen los resultados de la comparación de los grupos de ADA versus ETA para los desenlaces de la pregunta PICO del presente dictamen.

DAS28-PCR4

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio del DAS28-PCR4 entre la medición basal y la medición a los tres y 12 meses entre el grupo de ADA y ETA (no se reportan las diferencias ni los valores p de las comparaciones). La mediana y el RIQ del DAS28-PCR fue de 3.9 (3.2 a 4.7) versus 4.0 (2.9 a 4.6) a los tres meses, 3.5 (2.7 a 4.2) versus 3.6 (3.0 a 4.4) a los 12 meses, respectivamente. La evaluación del DAS28-PCR4 se realizó en el total de pacientes que completó el tratamiento de estudio, 47 y 49 pacientes del grupo de ADA y ETA a los tres meses, y a en 39 y 34 pacientes los 12 meses, respectivamente. Además, los autores reportan que la mediana y el RIQ del DAS28-PCR4 en la población ITT modificada (60 pacientes en cada grupo) fue de 4.4 (3.1 a 5.4) versus 4.6 (3.5 a 5.6) a los 12 meses en el grupo de ADA y ETA, respectivamente. Asimismo, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con respuesta buena³ (26.3 % y 16.7 %), moderada⁴ (33.3 % y 31.7 %) o no respondedores⁵ (40.0 % y 51.7 %) según el DAS28-PCR4 a los 12 meses ($p = 0.158$).

³ Incremento del puntaje DAS28 > 1.2 puntos, con un puntaje ≤ 3.2 puntos.

⁴ Incremento del puntaje DAS28 > 1.2 puntos, con un puntaje > 3.2 puntos, o una mejora del DAS28 > 0.6 a ≤ 1.2 puntos, con un puntaje ≤ 5.1 puntos.

⁵ Incremento del puntaje DAS28 > 0.6 a ≤ 1.2 puntos, con un puntaje > 5.1 puntos, o con una mejora del DAS28 ≤ 0.6 puntos, independientemente del puntaje actual.

Puntaje EQ-5D

Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de ADA en el cambio del puntaje EQ-5D desde la medición basal hasta los 12 meses de seguimiento (no se reporta la diferencia entre las mediciones). Por otro lado, las diferencias fueron no estadísticamente significativas en el cambio del basal hasta los tres meses. La mediana y RIQ del puntaje EQ-5D en el grupo de ADA versus ETA a los tres meses fue de 0.62 (0.59 a 0.76) versus 0.62 (0.52 a 0.76); y a los 12 meses fue de 0.69 (0.59 a 0.76) versus 0.64 (0.52 a 0.80) con un valor $p = 0.046$. No obstante, los autores no indican si esta diferencia se halló en el análisis de la población ITT o de la ITT modificada. La evaluación del EQ-5D a los tres meses se hizo en el total de pacientes que completaron el tratamiento de estudio, 47 en el grupo de ADA y 49 en grupo de ETA a los tres meses; y 39 y 34 lo hicieron a los 12 meses de seguimiento, respectivamente. Además, reportan que en la población ITT modificada el puntaje EQ-5D a los 12 meses fue de 0.59 (0.52-0.69) versus 0.59 (0.24 a 0.73), respectivamente.

Eventos adversos

En la población ITT (60 pacientes en cada grupo de estudio) no se observaron diferencias en el reporte de EAS entre el grupo de ADA y ETA (10.0 % [6/60] versus 11.7 % [7/60]; RR: 0.86; IC 95 %: 0.31 a 2.40; $p = 0.769^6$), ni el reporte de EAS posiblemente relacionados con el tratamiento (1.67 % [1/60] versus 3.33 % [2/60]; RR: 0.5; IC 95 %: 0.05 a 5.37; $p = 0.559^6$). De igual forma, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de discontinuación del tratamiento entre el grupo de ADA y ETA (35.0 % [21/60] versus 43.3 % [26/60]; RR: 0.81; IC 95 %: 0.51 a 1.27; $p = 0.350^7$). En el grupo de ADA, el 35.0 % (21/60) de los pacientes discontinuaron el tratamiento: 10 por EA, 8 por falta de eficacia y 3 por ambas razones; y en el grupo de ETA, el 43.3 % (26/60) discontinuaron el tratamiento: 12 por EA, 8 por falta de eficacia, 5 por ambas razones, 1 por embarazo. Dentro de los EA más frecuentemente reportados se menciona a los EA musculoesqueléticos (37.7 % [22/60] y 43.4 % [26/60]) y EA de piel/tegumento (42.7 % [25/60] y 53.3 % [32/60]), entre otros. Por otro lado, fallecieron dos (3.3 %) pacientes en el grupo de ADA por enfermedad cardíaca, y, además, se señala que estas muertes ocurrieron luego de una semana de que los pacientes abandonaron el tratamiento. No se reportaron muertes en el grupo de ETA.

Análisis crítico

Es importante resaltar que el ECA de Jobanputra et al, es un estudio de fase IV, es decir que este estudio brinda información adicional sobre la seguridad, eficacia y uso óptimo del medicamento y se realizó luego de la aprobación de uso del medicamento (FDA 2022b). Asimismo, se debe tener en cuenta que en este ECA se excluyeron los

⁶ Valor p hallado por IETSI-EsSalud.

⁷ Valor p hallado por IETSI-EsSalud.

pacientes que habían recibido previamente un FARMEd de tipo anti-TNF, característica de la población objeto del presente. No obstante, ante la falta de evidencia de tipo ECA que compare directamente el uso de ADA versus ETA, los resultados de este estudio fueron considerados en la toma de decisión del presente dictamen.

Además, se debe tener en consideración que al ser un estudio de no-inferioridad, la hipótesis que se evalúa es que ADA no es inferior a ETA en relación con todos los desenlaces analizados en el estudio. Teniendo en cuenta esto, se observa que los autores no establecieron los límites de no-inferioridad para todos los desenlaces del estudio, lo que impide concluir sobre la no-inferioridad de ADA en relación con el DAS28-PCR4 y EQ-5D, ambos desenlaces de la pregunta PICO del presente dictamen.

El diseño de etiqueta abierta del ECA aumenta el riesgo de sesgo en los resultados, porque los evaluadores pudieron hacer diferencias en los cuidados que se le daban a los pacientes o pudieron realizar más o menos mediciones a los pacientes que recibieron la intervención de interés (sesgo de realización y detección). De igual forma, con el diseño de etiqueta abierta se aumenta el riesgo de que los participantes hayan reportado resultados a favor de la intervención de interés, en especial en desenlaces de auto-reporte como la calidad de vida (EQ-5D), o que hayan decidido tomar medicamentos adicionales al asignado (sesgo de realización y detección).

Por otro lado, los desenlaces del puntaje DAS28-PCR4 y EQ-5D, fueron desenlaces secundarios del ECA. Esto quiere decir que, la no diferencia encontrada en el DAS28-PCR4 pudo deberse a la falta de poder estadístico para hallar diferencias entre los grupos de tratamientos para este desenlace. Además, se observó que, en los resultados del DAS28-PCR4 y EQ-5D en la población ITT modificada los 12 meses, los autores imputaron los datos con la última observación registrada para completar todas las mediciones en los pacientes que abandonaron el estudio. Esto pudo introducir sesgo a los resultados, ya que asume que no hay progresión en una enfermedad progresiva como la AR (Molnar, Hutton, y Fergusson 2008). Asu vez, esto puede explicar porque la mediana del DAS28-PCR4 y del EQ-5D en la ITT modificada no siguen la misma tendencia que los resultados en los pacientes que completaron el estudio, por ejemplo, el DAS28-PCR luego de la medición a los tres meses aumenta en la ITT modificada, mientras que, considerando solo los pacientes que completaron el estudio, el DAS28-PCR disminuye en ambos grupos de tratamiento.

Sobre los resultados del DAS28-PCR4, se puede observar que los pacientes en el grupo de ADA y ETA, pasaron de una actividad de la enfermedad alta a moderada desde la medición basal hasta la medición a los 12 meses (ADA de 5.8 (5.1–6.1) a 3.5 (2.7–4.2); ETA de 5.7 (5.0–6.5) a 3.6 (3.0–4.4)). Además, se observó que el cambio desde la medición basal hasta los 3 (-1.9 y -1.7) y 12 meses de seguimiento (-2.3 y -2.1) fue clínicamente relevante, con diferencias mayores de 1 (diferencias halladas por IETS). De igual forma, con el puntaje EQ-5D se observa que la calidad de vida del paciente mejoró desde la medición basal hasta la medición a los 12 meses de seguimiento (ADA

de 0.52 (0.06–0.66) a 0.69 (0.59–0.76); ETA de 0.52 (0.06–0.69) a 0.64 (0.52–0.80). Además, el cambio del puntaje EQ-5D desde la medición basal hasta los 3 y 12 meses de seguimiento también fue clínicamente relevante, con diferencias mayores o iguales a 0.033 y 0.074.

De esta manera, el ECA de Jobanputra et al. reporta una mejora estadística en el puntaje EQ-5D a favor de ADA, y no diferencias estadísticamente significativas en el cambio del DAS28-PCR4, ni en el reporte de EAS y la tasa de discontinuación del tratamiento luego de 12 meses de seguimiento en pacientes con AR que recibieron ADA versus ETA.

Meednu et al., 2022. "Activated Peripheral Blood B Cells in Rheumatoid Arthritis and Their Relationship to Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment and Response: A Randomized Clinical Trial of the Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor on B Cells" (Meednu et al. 2022)

ClinicalTrials.gov number: NCT00837434

El presente ECA fue de fase IV, multicéntrico y de simple ciego, solo el investigador estuvo cegado. En este ECA se analizó el uso de ADA en comparación con ETA en pacientes con AR activa que recibían dosis estables de MTX antes del estudio, y tuvo una duración de 24 semanas. En la publicación se detalla que el ECA se financió con un fondo de *The National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH to the Autoimmunity Centers of Excellence*.

En el ECA se incluyeron pacientes con edades de entre 18 y 75 años, que cumplieron con los criterios del ACR de 1987, con duración de la enfermedad de al menos tres meses antes del estudio, enfermedad activa con un DAS28 > 4.4, y que recibieron dosis estables de MTX de 7.5 mg y 25 mg semanal por 8 o más semanas antes del estudio. Dentro de los criterios de exclusión de ECA, se menciona prueba positiva para tuberculosis, dosis de prednisona > 10mg/día en los 30 días previos al estudio, diagnóstico de otra enfermedad autoinmune que requiera tratamiento de inmunosupresión, uso concomitante de FARME, uso actual o previo de cualquier agente biológico (i.e. infliximab), infecciones persistentes o crónicas, entre otros.

Los pacientes elegibles fueron aleatorizados en un ratio de 2:1 en dos grupos estudio: ETA 50 mg, una inyección SC cada semana, y ADA 40 mg, una inyección SC cada dos semanas. La aleatorización se realizó con un sistema basado-web y se estratificó basado en la presencia o ausencia de anticuerpos de factor reumatoideo y/o péptido citrulinado cíclico con un bloque de 3.

El desenlace primario del ECA fue el cambio desde el día 0 hasta la semana 12 en la cuantificación de las células B de memoria cambiadas CD27+⁸ expresado como porcentaje de células B. Entre los desenlaces secundarios, y de interés para el presente

⁸ Receptor del factor de necrosis tumoral.

dictamen, se analizó la respuesta DAS28-PCR a las 12 y 24 semanas, y el porcentaje de respuesta ACR20 y ACR50 a las 12 y 24 semanas. La respuesta DAS28-PCR se determinó como: buena respuesta ($\text{DAS28-PCR} \leq 3.2$ y cambio en el $\text{DAS28-PCR} \geq 1.2$), no respuestas ($\text{DAS28-PCR} < 5.1$ o una disminución en el $\text{DAS28-PCR} < 0.6$), y respuesta moderada (cuando el DAS28-PCR se encontraba entre los puntajes de buena respuesta y no respuesta). Adicionalmente, los autores reportan la respuesta ACR70.

El estudio tuvo el poder estadístico para hallar diferencias entre el grupo de ADA versus ETA en el porcentaje de células B de memoria cambiadas CD27+ a la semana 12. Las asunciones del cálculo del tamaño de muestra se basaron en datos colectados de individuos tratados previamente en uno de los sitios del estudio. Los autores asumieron que el porcentaje en el promedio de las células B de memoria cambiadas CD27+ diferiría entre los dos grupos de tratamiento en un 8.0 % y 12.0 %, con una DE entre tratamiento de aproximadamente 10 %. Los autores estimaron que necesitarían 60 pacientes, aleatorizados en una ratio de 2:1 con un alfa de 0.05, para obtener un poder de entre 81.0 % y 95.0 %.

Resultados

En total 63 pacientes fueron aleatorizados, 20 en el grupo de ADA y 43 en el grupo de ETA. La población per-protocol fue de 49 pacientes, 18 en el grupo de ADA y 31 en el grupo de ETA. De la población per-protocol, 14 pacientes fueron excluidos, dos en el grupo de ADA y 12 en el grupo de ETA: 8 por terminar el estudio antes, 9 por no haber recibido $< 75.0\%$ de las inyecciones planeadas, 5 por reportar desviaciones significativas al protocolo, y 2 porque la visita de la semana 12 fue fuera del rango de fecha esperada; algunos pacientes fueron excluidos por más de un criterio. Entre las características basales de los pacientes se detalla que el promedio y DE de la edad fue de 52.0 ± 13.8 en el grupo de ADA y de 52.0 ± 10.0 en el grupo de ETA. El DAS28 fue de 5.4 ± 0.7 (con datos de 17 pacientes) y de 16.8 ± 4.0 (con datos de 29 pacientes), respectivamente. La dosis (mg) promedio de MTX y la DE fue de 18.4 ± 3.5 en el grupo de ADA y de 16.8 ± 4.0 en el grupo de ETA.

A continuación, se describen los resultados de los grupos de ADA en comparación con ETA para los desenlaces de interés para el presente dictamen.

Respuesta ACR20

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que alcanzó la respuesta ACR20 entre el grupo de ADA versus ETA a las 12 (72.0 % [13/18] versus 74.0 % [23/31]; RR: 0.97 IC 95 %: 0.68 a 1.39; $p = 0.88^{\text{a}}$) y 24 semanas (83.0 % [15/18] versus 76.0 % [20/26]; RR: 1.08 IC 95 %: 0.81 a 1.46; $p = 0.60^{\text{a}}$).

^a Valor p hallado por IETSI-EsSalud.

Respuesta ACR50

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que alcanzó la respuesta ACR50 entre el grupo de ADA versus ETA a las 12 (50.0 % [9/18] versus 32.0 % [10/31]; RR: 1.55 IC 95 %: 0.78 a 3.08; $p = 0.22^{10}$) y 24 semanas (61.0 % [11/18] versus 38.0 % [10/26]; RR: 1.59 IC 95 %: 0.86 a 2.92; $p = 0.14^{10}$).

Respuesta ACR70

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que alcanzó la respuesta ACR70 entre el grupo de ADA versus ETA a las 12 (28.0 % [5/18] versus 13.0 % [4/31]; RR: 2.15 IC 95 %: 0.66 a 7.00; $p = 0.20^{10}$) y 24 semanas (33.0 % [6/18] versus 35.0 % [9/26]; RR: 0.96 IC 95 %: 0.42 a 2.23; $p = 0.93^{10}$).

DAS28-PCR

No se observaron diferencias en el promedio del DAS28-PCR a la semana 12 ni a la semana 24 en el grupo de ADA en comparación con el grupo de ETA, no se reporta el valor p de la comparación. A la semana 12, el promedio del DAS28-PCR fue de 3.5 en el grupo de ADA y ETA, y a la semana 24 fue de 3.2 también en ambos grupos de estudio. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que alcanzó un DAS28-PCR ≤ 3.2 entre el grupo de ADA versus ETA a la semana 12 (50.0 % [9/18] versus 45.0 % [14/31]; RR: 1.11 IC 95 %: 0.61 a 2.02; $p = 0.74^{10}$) ni en la semana 24 (61.0 % [11/18] versus 48.0 % [13/26]; RR: 1.22 IC 95 %: 0.72 a 2.08; $p = 0.47^{10}$). De igual forma, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que alcanzó un DAS28 ≤ 2.6 entre el grupo de ADA versus ETA a la semana 12 (28.0% [5/18] versus 23.0 % [7/31]; RR: 1.23 IC 95 %: 0.46 a 3.31; $p = 0.68^{10}$) ni a la semana 24 (22.0 % [4/18] versus 35.0 % [9/26]; RR: 0.64 IC 95 %: 0.23 a 1.77; $p = 0.38^{10}$). Desenlace analizado solo en la población per-protocol (18 en el grupo de ADA y 31 en el grupo de ETA).

En relación con el tipo de respuesta al tratamiento, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta buena (50.0 % [9/18] versus 39.0 % [12/31]; RR: 1.29 IC 95 %: 0.68 a 2.45; $p = 0.44^{10}$), moderada (39.0 % [7/18] versus 52.0 % [14/26]; RR: 0.72 IC 95 %: 0.37 a 1.43; $p = 0.33^{10}$), y no respuesta (11.0 % [2/18] versus 10.0 % [3/26]; RR: 0.96 IC 95 %: 0.18 a 5.19; $p = 0.97^{10}$) entre el grupo de ADA versus ETA a las 12 semanas de estudio. Asimismo, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta buena (61.0 % [11/18] versus 45.0 % [14/31]; RR: 1.35 IC 95 %: 0.79 a 2.31; $p = 0.28^{10}$), moderada (22.0 % [4/18] versus 41.0 % [11/26]; RR: 0.52 IC95%: 0.20 a 1.39; $p = 0.17^{10}$), y no respuesta (17.0 %

¹⁰ Valor p hallado por IETSI-EsSalud.

[3/18] versus 14.0 % [4/26]; RR: 1.08 IC 95 %: 0.28 a 4.27; $p = 0.90^{10}$) entre el grupo de ADA versus ETA a las 24 semanas de estudio.

Eventos adversos

Los resultados de los desenlaces de seguridad hasta las 24 semanas se reportan en la página de clinicaltrials.gov. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de EAS entre ADA en comparación ETA (5.26 % [1/19] versus 5.13 % [2/39]; RR: 1.03; IC 95 %: 0.10 a 10.62; $p = 0.98^{10}$). En el grupo de ADA, el EAS reportado fue la presencia de un desorden de tejido conectivo y musculoesquelético, y en el grupo de ETA, un EAS fue la enfermedad de reflujo gastroesofágico y otro fue un intento de suicidio. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de EA no serios (89.47 % [17/19] versus 79.49 % [31/39]; RR: 1.13; IC95 %: 0.90 a 1.41; $p = 0.34^{11}$). No se reportaron muertes durante el estudio.



Análisis crítico

Al igual que el ECA de Jobanputra et al, el ECA de Meednu et al es un estudio de fase IV, tipo de estudio que brinda información adicional sobre la seguridad, eficacia y uso óptimo del medicamento, luego de la aprobación de uso del medicamento (FDA 2022b). En este ECA también se excluyeron los pacientes que habían recibido previamente un FARMEb de tipo anti-TNF, característica de la población objeto del presente. No obstante, ante la falta de evidencia de tipo ECA que compare directamente el uso de ADA versus ETA, los resultados de este estudio fueron considerados en la toma de decisión del presente dictamen.



El diseño del ECA de simple ciego, donde solo el investigador estuvo cegado, es decir que los pacientes conocían que medicamento se les estaba aplicando, pudo introducir sesgo en los resultados. Esto debido a que los pacientes pudieron haber reportado resultados a favor de la intervención de interés, especialmente en desenlaces de autoreporte, como uno de los componentes del DAS28-PCR o el reporte de EA, o pudieron tomar medicamentos adicionales al asignado (sesgo de realización y detección). Asimismo, se observó que el análisis de los desenlaces objeto del presente dictamen no se realizó en la población ITT, lo que pudo romper la aleatorización. Esto sumado a que los autores no presentan los valores p de las comparaciones de las características basales de los grupos de tratamiento, eleva el riesgo de sesgo en los estimados reportados. Además, se debe tener en consideración que los desenlaces de respuesta ACR20, ACR50 y la respuesta DAS28-PCR fueron desenlaces secundarios del ECA, y la respuesta ACR70 fue un desenlace exploratorio, por lo que existe la posibilidad de que la no diferencia encontrada entre ADA y ETA para estos desenlaces se deba a la falta de poder estadístico para hallar diferencias.



En relación con los resultados de la respuesta DAS28-PCR, se observa que los pacientes en el basal tuvieron una enfermedad con alta actividad (promedio de 5.4 en

¹¹ Valor p hallado por IETSI-EsSalud.

el grupo de ADA y 5.2 en ETA) y, luego del tratamiento con ADA o ETA, pasaron a tener una enfermedad de baja actividad (promedio de 3.2 para ambos grupos de ADA y ETA), y el cambio fue clínicamente relevante para ambos grupos. Esto sugiere que ambos FARMEd de tipo anti-TNF, ADA y ETA, estarían ayudando a controlar la actividad de la enfermedad en términos de la respuesta DAS28-PCR. No obstante, a pesar de que no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa, se observa que una mayor cantidad de pacientes en el grupo de ETA alcanzó una respuesta DAS28-PCR ≤ 2.6 (22.0 % versus 35.0 %), es decir que la actividad de la enfermedad fue de moderada a baja.

Los resultados del ECA de Meednu et al, tampoco muestran diferencias estadísticamente significativas en términos de la respuesta ACR20, ACR50, ACR70, y DAS28-PCR entre ADA en comparación con ETA. Sobre el perfil de seguridad, tampoco se observaron diferencias en el uso de ADA y ETA, luego de 24 meses de seguimiento.

iv. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Chatzidionysiou et al., 2015. "Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register" (Chatzidionysiou et al. 2015)

Estudio observacional que evaluó el cambio a un segundo FARMEd de tipo anti-TNF (ADA, ETA o infliximab) en pacientes con AR y falla a un primer FARMEd de tipo anti-TNF. Los autores emplearon los datos del registro nacional de productos biológicos de Suecia (*Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS)*), que contenía datos de pacientes con prescripción de FARMEd desde 1998. En este estudio se realizaron tres análisis, y uno de ellos fue la evaluación de la eficacia de ADA, ETA o infliximab como segundo FARMEd de tipo anti-TNF comparado con el primer FARMEd de tipo anti-TNF, análisis que ayudaría a responder a la pregunta PICO del presente dictamen. El estudio tuvo una duración de seis meses.

En el estudio se incluyeron pacientes con AR que recibieron por primera vez un FARMEd de tipo anti-TNF (ADA, ETA o infliximab) durante junio del 2015 y setiembre del 2012. En este grupo de pacientes, los autores señalan que identificaron a aquellos que cambiaron a ADA, ETA o infliximab como segundo FARMEd de tipo anti-TNF. Los autores definieron "cambio" como el comienzo de una segundo y diferente FARMEd de tipo anti-TNF dentro de los dos meses posteriores a la fecha de discontinuación del primer FARMEd de tipo anti-TNF. Por otro lado, no se incluyeron los pacientes que cambiaron a otros FARMEd de tipo anti-TNF que no sean ADA, ETA o infliximab; que reiniciaran el tratamiento con el mismo FARMEd de tipo anti-TNF; o que no tuvieran suficiente tiempo de seguimiento.

Los desenlaces analizados en el estudio, y de relevancia para el presente dictamen, fueron: el cambio en la respuesta DAS28-ERS desde la medición basal hasta los seis

meses (150-240 días desde el basal), el porcentaje de pacientes que alcanzó una actividad de la enfermedad baja ($DAS28-ERS \leq 3.2$) o remisión ($DAS28-ERS \leq 2.6$), y el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejora del $DAS28 \geq 1.2$ a los seis meses. En este estudio, el basal fue definido como el comienzo del segundo FARMEb de tipo anti-TNF.

En el análisis estadístico, se detalla que los autores emplearon el análisis de una sola vía de la varianza para comparar las variables continuas (con distribución normal), seguido de la prueba de Bonferroni para la comparación post-hoc entre los grupos. Además, emplearon la prueba de Chi² para variables nominales, y Kruskal-Wallis para comparar variables con distribución no normal. El nivel de significancia estadística fue de 5 %. Los autores señalan que imputaron datos como no-respondedores (definido como actividad de la enfermedad alta o moderada) en pacientes que cambiaron a otro FARMEb durante el seguimiento y, para los pacientes que no tuvieron una visita de seguimiento; pero en quienes la razón para detener el tratamiento fue la ineficacia primaria o secundaria.

Resultados

En el análisis se incluyeron, 952 pacientes que cambiaron a un segundo FARMEb de tipo anti-TNF, y que tuvieron suficiente tiempo de seguimiento. De ellos, 430 pacientes cambiaron a ADA, 448 a ETA, y 74 a infliximab. En el análisis de eficacia del segundo FARMEb de tipo anti-TNF de acuerdo con el primer FARMEb de tipo anti-TNF que se recibió, se identificaron seis grupos, de los cuales dos ayudan a responder a la pregunta PICO del presente dictamen: pacientes que cambiaron de infliximab a ADA ($n=101$) y de infliximab a ETA ($n = 242$). En relación con las características basales, en los grupos de pacientes que cambiaron de infliximab a ADA y en el grupo que cambió de infliximab a ETA, los autores solo describen que el promedio y la DE basal de la respuesta DAS28, fue de 4.7 ± 1.4 y 5.3 ± 1.4 , respectivamente (a partir de los datos de 78 y 197 pacientes en cada grupo de estudio). Al comparar las mediciones basales de la respuesta DAS28 entre estos dos grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.04$). Por su parte, al comparar las características basales del total de pacientes que recibió ADA ($n = 430$), ETA ($n = 433$), e infliximab ($n = 74$) se observaron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones basales de la respuesta DAS28 (4.7 ± 1.4 versus 5.1 ± 1.4 versus 5.0 ± 1.3 ; $p = 0.001$), el uso de FARME concomitantes (69.5% versus el 76.8% versus 86.5% ; $p = 0.002$) y en el uso de MTX concomitante (59.5% versus 65.05% versus 82.4% ; $p = 0.001$).

A continuación, se describen los resultados del análisis de pacientes que cambiaron de infliximab a ADA versus los pacientes que cambiaron de infliximab a ETA, para los desenlaces de relevancia para el presente dictamen:

DAS28-ERS

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las mediciones del DAS28-ERS a los seis meses, ni al comparar las diferencias en el DAS28-ERS desde el basal hasta los seis meses (Δ DAS28-ERS), no se reporta el valor p. El promedio y la DE del DAS28-ERS a los seis meses fue de 3.3 ± 1.5 en el grupo de pacientes que cambiaron de infliximab a ADA y de 3.8 ± 1.5 en el grupo de pacientes que cambiaron de infliximab a ETA; a partir de los datos de 64 y 180 pacientes en cada grupo respectivamente. El Δ DAS28-ERS, del basal y de la medición a los seis meses, fue de -1.2 ± 1.6 y de -1.6 ± 1.5 , respectivamente; a partir de los datos de 48 y 150 pacientes. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que lograron alcanzar una actividad de la enfermedad baja o la remisión a los seis meses entre el grupo de pacientes que cambiaron de infliximab a ADA y el grupo de pacientes que cambiaron de infliximab a ETA (47.0 % [31/66] versus 38.0 % [70/184]; RR: 1.23; IC 95 %: 0.90 a 1.69; $p = 0.205^{12}$), ni en el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejora en el DAS28-ERS ≥ 1.2 a los seis meses (45.8 % [22/48] versus 58.7 % [88/150]; RR: 0.78; IC 95 %: 0.55 a 1.09; $p = 0.119^{12}$).

Análisis crítico

El estudio observacional de Chatzidionysiou et al. 2015 fue la única evidencia hallada en la literatura que compara el uso de ADA versus ETA en pacientes con AR que han recibido previamente infliximab, características de la pregunta PICO objeto del presente dictamen.

Los estudios observacionales presentan limitaciones que afectan la validez interna de sus resultados. La principal limitación del estudio de Chatzidionysiou et al. es su diseño de tipo observacional que lo hace susceptible a errores en los estimados debido a factores de confusión que no se han controlado, debido a la falta de aleatorización. A esto se suma que, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones del DAS28-ERS al inicio del estudio; lo que evidencia el desbalance entre los grupos de tratamiento desde el inicio del tratamiento. Además, se debe tener en consideración que, en el estudio se imputaron datos como no-respondedores por falla primaria o secundaria, aunque no se señala el número de datos imputados entre los pacientes que cambiaron de infliximab a ADA o ETA. También, se observó que el estudio tuvo un corto periodo de seguimiento de solo seis meses, lo que impide conocer el efecto del ADA y ETA en pacientes que recibieron previamente infliximab el largo plazo.

En relación con los resultados de la respuesta DAS28-ESR, se observa que los pacientes que cambiaron de infliximab a ADA tuvieron una actividad moderada de la enfermedad al inicio del estudio (4.7 ± 1.4); mientras que en el grupo que cambió de infliximab a ETA tuvieron una actividad alta de la enfermedad (5.3 ± 1.4). Y luego de seis meses, el grupo que cambió a ADA se mantuvo con una actividad moderada de la

¹² Valor p hallado por IETSI-EsSalud.

enfermedad y el grupo que cambió a ETA pasó a tener una actividad moderada. En relación con el Δ DAS28-ERS, en ambos grupos de estudio la diferencia fue clínicamente relevante.

Es importante resaltar que, a pesar de estas limitaciones, los resultados de este estudio observacional, de no diferencias en la respuesta DAS28-ESR entre ADA y ETA, son consistentes con los mostrados en los ECA de Meednu et al y Jobanputra et al., incluidos en la evidencia del dictamen.

Confirmado por la evidencia que adalimumab y etanercept poseen perfiles de seguridad y eficacia similares, el equipo técnico del IETSI realizó una evaluación económica basada en un análisis de costo-efectividad. Este análisis se enfocó en la comparación entre adalimumab y etanercept para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave. Los pacientes objetivo son aquellos adultos que han mostrado intolerancia y/o falla a la terapia convencional e infliximab. Los resultados se evaluaron en términos del puntaje DAS28 y EQ5D.

La evidencia de la eficacia clínica comparable de adalimumab y etanercept fue respaldada por dos ensayos clínicos y un estudio observacional, todos los cuales utilizaron la medida de resultado del Puntaje DAS28. El estudio de Chatzidionysiou et al. 2014 es un estudio observacional que comparó el uso de adalimumab y etanercept en pacientes que previamente habían recibido infliximab, concluyendo que cambiar a un segundo TNF después de la falla del primero puede tener buenos resultados clínicos. Por otro lado, el ensayo clínico realizado por Jobanputra et al. 2012 fue un estudio pragmático, aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico, no ciego y de no inferioridad, que concluyó que estos dos medicamentos tienen una eficacia similar. Asimismo, el ensayo clínico de Meednu et al. 2022 fue desarrollado con el objetivo de estudiar y caracterizar longitudinalmente el compartimento de células B periféricas durante la terapia anti-TNF en la AR. Los autores concluyeron que los subconjuntos de células B de sangre periférica son notablemente estables en la AR y no se ven afectados de manera diferente por el bloqueo dual de TNF y LT con etanercept o el bloqueo único de TNF con adalimumab.

Desde la perspectiva del sistema de salud público (EsSalud), nuestra evaluación económica se limitó a los recursos necesarios para la adquisición de los medicamentos, con un horizonte temporal entre 24 y 52 semanas, que es el tiempo requerido para completar el ciclo de terapia recomendado para ambos medicamentos.

El informe de evaluación económica se centra principalmente en los costos de los medicamentos bajo evaluación (adalimumab y etanercept) y en los resultados de la evaluación de costo-efectividad. Los precios de los medicamentos se obtuvieron de las compras realizadas por EsSalud durante el último año, considerando los precios promedio de ambos medicamentos. Respecto a su eficacia, se presentaron tres estudios (un estudio observacional y dos ensayos clínicos aleatorizados) que comparaban la

eficacia de ambos medicamentos, siendo el estudio observacional el más relevante para la pregunta de investigación.

En cuanto a los costos de tratamiento, se calcularon los costos totales de cada medicamento para un tratamiento de 24 y 52 semanas, utilizando los precios y las dosis recomendadas. En ambos escenarios, adalimumab resultó ser más costoso. En los resultados de la evaluación de costo-efectividad, se presentan las Razones de Costo Efectividad Incremental (RCEI) para adalimumab y etanercept para ambos periodos de tiempo. Adalimumab tuvo un costo incremental mayor por cada porcentaje de eficacia ganado en comparación con etanercept.

En el plano de costo-efectividad, se utilizó un umbral propuesto por el Ministerio de Salud de Perú. No obstante, los resultados de las ratios para el producto farmacéutico adalimumab superaron este límite, sugiriendo que el medicamento no sería costo-efectivo.

Se intentó una evaluación basada en la calidad de vida, utilizando indicadores como los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Sin embargo, los costos incrementales por AVAC ganado utilizando adalimumab excedieron ampliamente el límite del umbral, sugiriendo de nuevo que el medicamento no sería costo-efectivo.

En el análisis de sensibilidad, se buscó evaluar la robustez y confiabilidad de los resultados obtenidos, pero no había suficiente información para llevar a cabo este análisis. Adicionalmente, se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura especializada en evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias para los medicamentos en estudio, pero no se encontraron estudios relevantes.

Tomando en cuenta el análisis de costo-efectividad, la revisión de la evidencia comparada y la aproximación por calidad de vida, se determinó que no hay suficiente evidencia que permita afirmar que adalimumab, dirigido a la población objetivo especificada, sea costo-efectivo o preferible sobre etanercept.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de adalimumab versus etanercept en pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a grave con intolerancia y/o falla a terapia convencional e infliximab. Los desenlaces de interés incluidos en la pregunta PICO fueron: ACR, DAS28, SDAI, CDAI, Escala Sharp modificada por Van der heijde, HAQ-DI, RAQoL30, EQ-5D, EA.

Luego de la búsqueda de evidencia científica, se incluyeron: cinco GPC, elaboradas por el ACR (Fraenkel et al. 2021), la SSR (SSR 2021), la EULAR (Smolen et al. 2020), el JCR (Kawahito et al. 2022), y la TRA (Louthrenoo et al. 2017). Además, se incluyeron tres ETS del NICE (NICE 2010), la CONITEC (CONITEC 2012) y CADTH (CADTH 2005). También se incluyeron dos ECA que compararon el uso de ADA versus ETA en pacientes con AR sin experiencia previa con FARMEb (Jobanputra et al. 2012; Meednu et al. 2022). Así también, se incluyó un estudio observacional que evaluó el cambio de infliximab a ADA versus el cambio de infliximab a ETA en pacientes con AR (Chatzidionysiou et al. 2015).

De las cinco guías analizadas, tres (SSR, EULAR y TRA) recomiendan el cambio a otro FARMEb o FARMEse de la misma clase o de diferente mecanismo de acción en pacientes con AR y falla a un primer FARMEb o FARMEse; es decir que recomiendan el uso de ADA o ETA (FARMEb de tipo anti-TNF) en pacientes con falla a infliximab (FARMEb de tipo anti-TNF). La fuerza de la recomendación fue diferente en cada GPC, la SSR da esta recomendación con un nivel bajo; mientras que la ACR la gradúa con un nivel alto, y la SSR la da como una recomendación condicional. De estas guías, la de la SSR es la única que se dirige específicamente a pacientes con RI a un primer FARMEb de tipo anti-TNF y recomienda el cambio a un FARMEb con el mismo o diferente objetivo; pero no brinda los parámetros para definir de RI. Además, la SSR menciona que la recomendación depende del tipo de ineficacia y a las características del paciente; pero no define qué tipo ineficacia ni cuáles serían las características del paciente a tener en cuenta. En contraste, la guía de la TRA, que da la recomendación para pacientes con RI a FARMEb o FARMEse, define RI como pacientes que no muestran una mejora clínica luego de tres meses o que no alcanzan la remisión o baja actividad de la enfermedad luego de seis meses de tratamiento. No obstante, no refiere con qué índice (i.e. DAS28, SDAI o CDAI) se debe definir la remisión o la baja actividad de la enfermedad. Por su parte, la guía de la EULAR hace la recomendación para pacientes con falla a un FARMEb o FARMEse, sin dar los parámetros para definir falla. De esta manera, las tres guías de la SSR, la EULAR y la TRA recomienda el uso de ADA o ETA en pacientes con falla a infliximab.

En relación con la evidencia que sustentó las recomendaciones de las guías de la SSR, la EULAR y la TRA, las tres GPC analizaron diferentes estudios que evaluaron pacientes

que previamente habían recibido FARMEb de tipo anti-TNF. La SSR se basó en evidencia de **calidad media a baja**, que comparó diferentes FARMEb de tipo anti-TNF versus FARMEb de tipo no anti-TNF (Gottenberg et al. 2016; Hirabara et al. 2014; Torrente-Segarra et al. 2016). Además, la SSR refiere que la falta de eficacia de un FARMEb de tipo anti-TNF no descarta la eficacia potencial de otro FARMEb de tipo anti-TNF debido a las diferencias que existen entre los FARMEb de tipo anti-TNF (i.e. estructura molecular, fuerzas de afinidad, capacidad para bloquear la alfa-linfotoxina) y que la pérdida de la eficacia de los FARMEb se debe a la producción de los anticuerpos. Por otro lado, la recomendación de la ACR se basó en evidencia considerada de **alta calidad**, proveniente de ECA que evaluaron el cambio entre **FARMEb de tipo anti-TNF** (Smolen et al. 2016; M. E. Weinblatt et al. 2012; Smolen et al. 2009). Por su parte, la TRA basó sus recomendación en evidencia considerada de **baja calidad**, proveniente de estudios que compararon el uso de un FARMEb de tipo anti-TNF versus placebo (Schoels et al. 2012; Salliot et al. 2011). Ninguno de los estudios que sustentaron las recomendaciones de las GPC de la SSR, la EULAR y la TRA, compararon el uso de ADA versus ETA, por lo que ninguno fue considerado en la evidencia del presente dictamen.

Por otro parte, las GPC de la ACR y el JCR recomiendan el uso de un FARMEb o FARMEse de una diferente clase en pacientes con falla a un FARMEb o FARMEse. En otras palabras, estas guías recomiendan el uso de un FARMEb de tipo no anti-TNF en pacientes que han fallado a infliximab. En ambas guías la recomendación se realizó con el nivel más bajo de recomendación. Al igual que la guía de la TRA, la ACR recomienda el cambio de FARME cuando no se alcanza la remisión o una baja actividad de la enfermedad; sin embargo, no señala con qué índice se deben definir estas condiciones. Por su parte, el JCR establece esta recomendación para pacientes con RI a un FARMEb de tipo anti-TNF; pero tampoco brinda una definición para la RI. Así, las guías de la AR y el JCR recomiendan, con el nivel más bajo, el uso de una FARMEb de diferente clase en pacientes con falla a infliximab.

La evidencia que sustentó las recomendaciones de las guías de la ACR y el JCR fue gradada con los niveles más bajo de evidencia. La recomendación de la ACR se sustentó en estudios que realizaron comparaciones entre FARMEb de tipo anti-TNF, por comparación directa o indirecta; pero en pacientes con RI a ETA o FARMEc. Por su parte, el JCR basó su recomendación en un ECA que comparó el uso de un FARMEb de tipo anti-TNF versus el uso de un FARMEb de tipo no anti-TNF, que fue considerada evidencia de muy baja calidad. Así, las guías de la AR y el JCR sustentan su recomendación en evidencia de muy baja calidad, lo que reduce la confiabilidad en sus recomendaciones.

Las ETS del CONITEC, el NICE y la CADTH coinciden en recomendar la incorporación o mantener ADA para su uso en pacientes con AR y falla a al menos un FARME. Las ETS del CONITEC y la CADTH condicionaron su recomendación, a una reducción en el precio de ADA, y al cumplimiento de ciertos criterios de financiamiento establecidos en

el plan de medicamentos de infliximab o ETA. Por otro lado, el NICE especifica que ADA debe usarse en pacientes con intolerancia o RI a otros FARME, incluyendo un FARMEb de tipo anti-TNF, y en aquellos que no pueden recibir rituximab. El CONITEC tomó en cuenta los resultados de dos RS; no obstante, debido a las limitaciones de los estudios que analizaron estas RS, el CONITEC concluyó que no había diferencias en la respuesta ACR entre ADA y ETA, y otros FARMEb y FARMEse que también fueron evaluados en la ETS. Además, valoró que la evidencia de seguridad no mostró diferencias en el reporte de EAS, EA y abandono por EA en la mayoría de los FARMEb y FARMEse evaluados, entre ellos ADA y ETA. Por otro lado, la CADTH tomó en consideración los resultados de estudios tipo ECA, no se especifica cuales, que mostraron mejoras estadísticamente significativas en la respuesta ACR y mejoras estadística y clínicamente significativas en la calidad de vida a favor de ADA. Asimismo, la CADTH refiere que también valoró la diferencia en el esquema de aplicación de ADA (cada dos semanas) en comparación con ETA (cada semana). Por su parte, el NICE sustentó su decisión en evidencia de baja calidad que sugería que un segundo FARMEb de tipo anti-TNF generaba un beneficio en la respuesta ACR, DAS28 y HAQ.

El ECA RED SEA, de fase IV, etiqueta abierta, pragmático y de no inferioridad, analizó la no-inferioridad de ADA en comparación con ETA en 125 pacientes con AR activa a pesar del uso previo o actual de dos FARME incluyendo MTX (a menos que estuviera contraindicado) durante 12 meses. Los resultados de este ECA no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el cambio del DAS28-PCR4 desde la medición basal hasta los tres y 12 meses (no se reportan las diferencias ni el valor p de la comparación), ni en la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta buena, moderada o no respondedores, según el DAS28-PCR4. El cambio desde la medición basal hasta los tres y 12 meses de seguimiento fue clínicamente relevante en ambos grupos de estudio, además, se observó una mejora en la actividad de la enfermedad, porque los pacientes en ambos grupos pasaron de una actividad alta a moderada de la enfermedad. En los resultados del cambio del puntaje EQ-5D, se reportó una diferencia estadísticamente significativa, cerca de la no significancia ($p = 0.046$), a favor de ADA en el cambio desde el puntaje basal hasta los 12 meses de seguimiento, a los tres meses no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Además, el cambio del puntaje EQ-5D desde la medición basal hasta los 3 y 12 meses de seguimiento también fue clínicamente relevante. En el análisis de seguridad, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS, el reporte de EAS posiblemente relacionados con el tratamiento, ni en la tasa de discontinuación del tratamiento entre el grupo de ADA y ETA.

Los resultados del ECA RED SEA se ven afectados por limitaciones que afectan la validez interna de sus resultados. El diseño de etiqueta abierta eleva el riesgo de sesgo de realización y detección en los resultados. Los desenlaces del DAS28-PCR4 y EQ-5D, fueron desenlaces secundarios del ECA, por lo que la no diferencia encontrada en el DAS28-PCR4 y en el EQ-5D a los tres meses, pudo deberse a la falta de poder estadístico para hallar diferencias entre los grupos de tratamientos. Además, los autores

no establecieron los límites de no-inferioridad para todos los desenlaces del estudio, lo que impide concluir sobre la no-inferioridad de ADA en relación con el DAS28-PCR4 y EQ-5D, ambos desenlaces de la pregunta PICO del presente dictamen.

El ECA de Meednu et al. de fase IV y de simple ciego (solo el investigador estuvo cegado), analizó el uso de ADA en comparación con ETA en 63 pacientes con AR activa que recibían dosis estables de MTX antes del estudio, por 24 semanas. Los resultados de este ECA tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas en el promedio del DAS28-PCR, ni en la proporción de pacientes que alcanzó un $\text{DAS28} \leq 3.2$ y un $\text{DAS28} \leq 2.6$ y una respuesta buena, moderada y no respuesta a las 12 y 24 semanas de seguimiento entre el grupo de ADA en comparación con ETA. Asimismo, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70, a las 12 y 24 semanas de seguimiento. Y sobre el perfil de seguridad, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de EAS entre ADA en comparación ETA (5.26 % [1/19] versus 5.13 % [2/39], RR: 1.03; IC 95 %: 0.10 a 10.62; $p = 0.98^{10}$).

En el análisis crítico del ECA Meednu et al, también se observaron limitaciones que elevaron el riesgo de sesgo en los resultados. El diseño de simple ciego, donde los pacientes conocían que tratamiento estaban recibiendo, pudo introducir sesgo en los resultados, especialmente en los desenlaces de autoreporte. Además, el análisis del DAS28-PCR y ACR no se realizó en la población ITT, por lo que se pudo perder la aleatorización de los pacientes, y, además, no se presentaron los valores p de las comparaciones de las características basales de los grupos, lo que impide conocer si existieron diferencias estadísticamente significativas en otras características que pudieran afectar los resultados reportados. Adicionalmente, los desenlaces de respuesta ACR20, ACR50 y DAS28-PCR fueron desenlaces secundarios del ECA, y la respuesta ACR70 fue un desenlace exploratorio, por lo que existe la posibilidad de que la no diferencia encontrada entre ADA y ETA para estos desenlaces se deba a la falta de poder estadístico para hallar diferencias. A pesar de estas limitaciones, los resultados de este ECA se condicen con los reportado en el ECA de RED SEA, que tiene un periodo mayor de seguimiento.

El estudio observacional de Chatzidionysiou et al. brinda evidencia sobre el cambio de infliximab a ADA ($n=101$) y el cambio de infliximab a ETA ($n = 242$), durante seis meses, en pacientes que fallaron a infliximab. Los resultados del estudio de Chatzidionysiou et al. tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas en el DAS28-ERS, al comparar las mediciones a los seis meses, el ΔDAS28 desde el basal hasta los seis meses (ΔDAS28) entre los grupos que cambiaron de infliximab a ADA y de infliximab a ETA (no se reporta el valor p). De igual forma, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, en el porcentaje de pacientes que lograron alcanzar una actividad de la enfermedad baja o la remisión a los seis meses, y en el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejora en el $\text{DAS28} \geq 1.2$ a los seis meses.

El estudio observacional de Chatzidionysiou et al, debido principalmente a su diseño presenta limitaciones que afectan la validez de sus resultados. Los estudios observacionales son susceptibles a errores en los estimados debido a factores de confusión que no se han controlado, por la falta de aleatorización. Además, en el estudio se imputaron datos como no-respondedores por falla primaria o secundaria, aunque no se señala el % de datos imputados, puede que haya sido mayor en uno de los grupos de tratamiento. También, se observó que el estudio tuvo un corto periodo de seguimiento de solo seis meses, lo que impide conocer el efecto del ADA y ETA en pacientes que recibieron previamente infliximab el largo plazo. A pesar de estas limitaciones, los resultados del estudio observacional de Chatzidionysiou et al., se encuentran en línea con los resultados de los ECA de RED SEA y de Meednu et al.

La evaluación económica establece que adalimumab no presenta suficiente evidencia para ser considerado costo-efectivo para tratar a pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a grave. Pese a que etanercept podría posicionarse como una mejor alternativa, se destaca que esta conclusión se basa en la eficacia reportada por un estudio observacional, cuyos resultados pueden no representar diferencias reales entre las dos alternativas. Se reconoce la limitación de la falta de estudios clínicos directamente comparables y la ausencia de indicadores de calidad de vida robustos, como los AVAC. A pesar de estas limitaciones, la evaluación económica de costo-efectividad muestra que, en el contexto de la AR, el uso de etanercept resulta más costo-efectivo en comparación con adalimumab.

Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la AR es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que afecta seriamente la calidad de vida del paciente; ii) la evidencia disponible, que compara el uso de ADA versus ETA en pacientes con AR con falla a infliximab, a pesar de las limitaciones, muestra que ADA y ETA tienen similar eficacia y perfil de seguridad (EAS), iii) en línea con estos resultados la evidencia disponible, de estudios de mayor calidad metodológica (ECA), muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en la eficacia y seguridad de ADA y ETA en pacientes con AR con falla a FARMEd, iv) las guías de la SSR, la EULAR y la TRA recomienda el uso de ADA o ETA en pacientes con falla infliximab, iv) a pesar de que, las guías de la ACR y el JCR, recomiendan el uso de un FARMEd o FARMEd de diferente tipo en pacientes con falla a infliximab, se basa en estudios de muy baja calidad y se realiza con el más bajo nivel de recomendación; v) las ETS del CONITEC, la CADTH y el NICE recomiendan la incorporación o deciden mantener a ADA en los sistema de salud de Brasil, Canadá y Reino Unido, basados en que no existen diferencias en la eficacia y seguridad de ADA y ETA; vi) la SSR y el NICE refieren que existen diferencias entre los FARMEd de tipo anti-TNF que impiden asegurar que ante la falla de un primer FARMEd de tipo anti-TNF el paciente falla también a un segundo anti-TNF, vii) la evaluación económica de costo-efectividad muestra que, en el contexto de la AR, el uso de etanercept resulta más costo-efectivo en comparación con adalimumab.



VI. CONCLUSIONES

- En el presente dictamen, se evaluó la mejor evidencia científica, disponible hasta la actualidad, en relación con la eficacia y seguridad de adalimumab versus etanercept en pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a grave con intolerancia y/o falla a terapia convencional e infliximab.
- La búsqueda sistemática de la evidencia culminó con la selección cinco GPC, tres ETS, dos ECA y un estudio observacional.
- Las guías de GRAPPA, SAR y SER recomiendan el uso de ADA o ETA en pacientes con falla a infliximab; en cambio, las guías de la ACR y el JCR recomiendan el uso de un FARMEb de tipo no anti-TNF en pacientes que han fallado a infliximab. No obstante, esta recomendación se basó en evidencia de muy baja calidad y se realizó con el nivel más bajo de recomendación.
- Las ETS del CONITEC, el NICE y la CADTH coinciden en recomendar la incorporación o mantener ADA para su uso en pacientes con AR y falla a al menos un FARME. Las ETS del CONITEC y la CADTH condicionaron su recomendación, a una reducción en el precio de ADA, y al cumplimiento de ciertos criterios de financiamiento establecidos en el plan de medicamentos de infliximab o ETA, respectivamente. Por otro lado, el NICE especifica que ADA debe usarse en pacientes con intolerancia o RI a otros FARME, incluyendo un FARMEb de tipo anti-TNF, y en aquellos que no pueden recibir rituximab.
- El ECA RED SEA, de fase IV, etiqueta abierta, pragmático y de no inferioridad, analizó pacientes con AR y falla a al menos dos FARMEc. Este ECA no reportó diferencias estadísticamente significativas entre ADA y ETA en el DAS28-PCR4 a los tres y 12 meses, ni en el reporte de EAS a los 12 meses; pero se observaron diferencias estadísticamente significativas en el puntaje EQ-5D a las 12 semanas de seguimiento. No obstante, los resultados de este ECA se ven afectados por limitaciones que aumentan el riesgo de sesgo de los resultados.
- El ECA de Meednu et al, de fase IV y de simple ciego (solo el investigador estuvo cegado), analizó pacientes con AR activa que habían recibido previamente FARME. Este ECA no reportó diferencias estadísticamente significativas entre ADA y ETA en el DAS28-PCR, la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 a las 12 y 24 semanas de seguimiento, y en el reporte de EAS a las 24 semanas. No obstante, se observaron limitaciones que aumentaron el riesgo de sesgo en los resultados de este ECA.
- El estudio observacional de Chatzidionysiou et al. evalúa dos grupos de pacientes con AR, aquellos que cambiaron de infliximab a ADA y aquellos que



cambiaron de infliximab a ETA. Los resultados de este estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el DAS28-ERS entre los grupos de estudio. A pesar de que, presenta limitaciones propias de los diseños observacionales que afectan la validez de sus resultados, se tuvo en consideración que los resultados se encuentran en línea con los resultados de los ECA también analizados en el presente dictamen.



- El análisis de costo-efectividad efectuado revela una dinámica compleja en la selección de terapias para la artritis reumatoide activa moderada a grave. Aunque adalimumab y etanercept superan el umbral de costo-efectividad, se evidencia que etanercept presenta un costo incremental menor. A pesar de las limitaciones inherentes a la falta de comparaciones clínicas directas y la ausencia de indicadores robustos de calidad de vida, estos hallazgos orientan a considerar etanercept como una opción preferible desde la perspectiva económica, resaltando la necesidad de futuras investigaciones para confirmar y robustecer estos resultados.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de adalimumab en pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a grave con intolerancia y/o falla a terapia convencional e infliximab.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia científica que responda a la pregunta PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aaltonen, Kalle J., Liisa M. Virkki, Antti Malmivaara, Yrjö T. Konttinen, Dan C. Nordström, y Marja Blom. 2012. «Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis». *PLoS One* 7 (1): e30275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030275>.
- Aletaha, Daniel, y Josef S. Smolen. 2007. «The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to Monitor Patients in Standard Clinical Care». *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology* 21 (4): 663-75. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.02.004>.
- Askling, Johan, Kyle Fahrbach, Beth Nordstrom, Susan Ross, Christopher H. Schmid, y Deborah Symmons. 2011. «Cancer Risk with Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF) Inhibitors: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Adalimumab, Etanercept, and Infliximab Using Patient Level Data». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 20 (2): 119-30. <https://doi.org/10.1002/pds.2046>.
- Atzeni, Fabiola, Piercarlo Sarzi-Puttini, Costantino Botsios, Antonio Carletto, Paola Cipriani, Ennio Giulio Favalli, Elena Frati, et al. 2012. «Long-Term Anti-TNF Therapy and the Risk of Serious Infections in a Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis: Comparison of Adalimumab, Etanercept and infliximab in the GISEA Registry». *Autoimmunity Reviews* 12 (2): 225-29. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.008>.
- Aaltonen, Kalle J., Liisa M. Virkki, Antti Malmivaara, Yrjö T. Konttinen, Dan C. Nordström, y Marja Blom. 2012. «Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis». *PLoS One* 7 (1): e30275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030275>.
- Aletaha, Daniel, y Josef S. Smolen. 2007. «The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to Monitor Patients in Standard Clinical Care». *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology* 21 (4): 663-75. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.02.004>.
- Askling, Johan, Kyle Fahrbach, Beth Nordstrom, Susan Ross, Christopher H. Schmid, y Deborah Symmons. 2011. «Cancer Risk with Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF) Inhibitors: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Adalimumab, Etanercept, and Infliximab Using Patient Level Data». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 20 (2): 119-30. <https://doi.org/10.1002/pds.2046>.
- Atzeni, Fabiola, Piercarlo Sarzi-Puttini, Costantino Botsios, Antonio Carletto, Paola Cipriani, Ennio Giulio Favalli, Elena Frati, et al. 2012. «Long-Term Anti-TNF Therapy and the Risk of Serious Infections in a Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis: Comparison of Adalimumab, Etanercept and infliximab in the GISEA Registry». *Autoimmunity Reviews* 12 (2): 225-29. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.008>.
- Baker, Joshua F. 2022. «Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis - UpToDate».
- Barra, L., A. Ha, L. Sun, C. Fonseca, y J. Pope. 2014. «Efficacy of Biologic Agents in Improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) Score in Established and Early Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis with Indirect Comparisons». *Clinical and Experimental Rheumatology* 32 (3): 333-41.
- Bartelds, Geertje M., Charlotte L. M. Kriekkaert, Michael T. Nurmohamed, Pauline A. van Schouwenburg, Willem F. Lems, Jos W. R. Twisk, Ben A. C. Dijkmans, Lucien

Aarden, y Gerrit Jan Wolbink. 2011. «Development of Antidrug Antibodies against Adalimumab and Association with Disease Activity and Treatment Failure during Long-Term Follow-Up». *JAMA* 305 (14): 1460-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.406>.

Bazzani, Chiara, Matteo Filippini, Roberto Caporali, Francesca Bobbio-Pallavicini, Ennio Giulio Favalli, Antonio Marchesoni, Fabiola Atzeni, Piercarlo Sarzi-Puttini, y Roberto Gorla. 2009. «Anti-TNFalpha Therapy in a Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients: Clinical Outcomes». *Autoimmunity Reviews* 8 (3): 260-65. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.11.001>.

Bernal Rivera L., M. D. Guerrero Aznar, A. Monzón Moreno, M. Beltrán García, B. Hernández Cruz, y M. A. Colmenero. 2006. «[Effectiveness and safety of adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis in a third-level hospital]». *Farmacia Hospitalaria: Organo Oficial De Expresion Cientifica De La Sociedad Espanola De Farmacia Hospitalaria* 30 (4): 223-29. [https://doi.org/10.1016/s1130-6343\(06\)73979-4](https://doi.org/10.1016/s1130-6343(06)73979-4).

Bruynesteyn, Karin, Désirée van der Heijde, Maarten Boers, Ariane Saudan, Paul Peloso, Harold Paulus, Harry Houben, et al. 2002. «Determination of the Minimal Clinically Important Difference in Rheumatoid Arthritis Joint Damage of the Sharp/van Der Heijde and Larsen/Scott Scoring Methods by Clinical Experts and Comparison with the Smallest Detectable Difference». *Arthritis and Rheumatism* 46 (4): 913-20. <https://doi.org/10.1002/art.10190>.

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2005. «CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation: Adalimumab». https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Humira%28adalimumab%29Feb11-05.pdf.

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2020. «CADTH COMMON DRUG REVIEW Clinical Review Report Upadacitinib (Rinvoq)». <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0614-rinvoq-clinical-review-report.pdf>.

Caturegli, Giorgio, y Patrizio Caturegli. 2016. «Disease prevalence in a rural Andean population of central Peru: a focus on autoimmune and allergic diseases». *Autoimmunity Highlights* 7 (1): 3. <https://doi.org/10.1007/s13317-016-0076-z>.

Chatzidionysiou, Katerina, Johan Askling, Jonas Eriksson, Lars Erik Kristensen, Ronald van Vollenhoven, y ARTIS group. 2015. «Effectiveness of TNF Inhibitor Switch in RA: Results from the National Swedish Register». *Annals of the Rheumatic Diseases* 74 (5): 890-96. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204714>.

Chiang, Yi-Chun, Li-Na Kuo, Yu-Hsuan Yen, Chao-Hsiun Tang, y Hsiang-Yin Chen. 2014. «Infection Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Etanercept or Adalimumab». *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 116 (3): 319-27. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.06.008>.

Chiu, Y.-M., C.-H. Tang, S.-T. Hung, Y.-W. Yang, C.-H. Fang, y H.-Y. Lin. 2017. «A Real-World Risk Analysis of Biological Treatment (Adalimumab and Etanercept) in a Country with a High Prevalence of Tuberculosis and Chronic Liver Disease: A Nationwide Population-Based Study». *Scandinavian Journal of Rheumatology* 46 (3): 236-40. <https://doi.org/10.1080/03009742.2016.1202318>.

Cho, Soo-Kyung, Ryoko Sakai, Toshihiro Nanki, Ryuji Koike, Kaori Watanabe, Hayato Yamazaki, Hayato Nagasawa, et al. 2014. «A Comparison of Incidence and Risk Factors for Serious Adverse Events in Rheumatoid Arthritis Patients with Etanercept



or Adalimumab in Korea and Japan». *Modern Rheumatology* 24 (4): 572-79. <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.860695>.

Choi, Miyoung, Min Kyung Hyun, Seongmi Choi, Ha Jin Tchoe, Sung Yeon Lee, Kyeong Min Son, Min-Jeong Kim, Young Ok Jung, y 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. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.135>.

Cohen, Stanley, y Ted R Mikuls. 2022. «Initial treatment of rheumatoid arthritis in adults - UpToDate».

CONITEC. 2012. «Medicamentos Biológicos (infiximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatóide». <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/incorporados/biologicos-artritereumatoide-final.pdf>.

Cosentino, Vanesa, y Emilce Edith Schneeberger. 2019. «Estrategia de tratamiento dirigido al objetivo y medidas de evaluación en Artritis Psoriásica». *Revista argentina de reumatología*, 2019.

Dartel, Sanne A. A. van, Jaap Fransen, Wietske Kievit, Marcel Flendrie, Alfons A. den Broeder, H. Visser, A. Hartkamp, Mart A. F. J. van de Laar, y Piet L. C. M. van Riel. 2013. «Difference in the Risk of Serious Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Adalimumab, Infliximab and Etanercept: Results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) Registry». *Annals of the Rheumatic Diseases* 72 (6): 895-900. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201338>.

Devine, Emily Beth, Rafael Alfonso-Cristancho, y Sean D. Sullivan. 2011. «Effectiveness of Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis: An Indirect Comparisons Approach». *Pharmacotherapy* 31 (1): 39-51. <https://doi.org/10.1592/phco.31.1.39>.

Dewedar, Ahmed M., Medhat A. Shalaby, Sulaiman Al-Homaid, Ahmed M. Mahfouz, Osama A. Shams, y Ahmed Fathy. 2012. «Lack of Adverse Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Biologics in Treatment of Rheumatoid Arthritis: 5 Years Follow-Up». *International Journal of Rheumatic Diseases* 15 (3): 330-35. <https://doi.org/10.1111/ij.1756-185X.2012.01715.x>.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2021. «Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos». 2021. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

D'Souza, Anna, Brian L. Meissner, Boxiong Tang, R. Scott McKenzie, y Catherine T. Piech. 2010. «Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Observational Study». *American Health & Drug Benefits* 3 (4): 266-73.

EMA. 2015. «First medicine recommended for approval for hidradenitis suppurativa». <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-medicine-recommended-approval-hidradenitis-suppurativa#:~:text=Humira%20was%20first%20authorised%20in,treatment%20of%20active%20rheumatoid%20arthritis>.

EMA. 2018. «Enbrel». Text. European Medicines Agency, 17 de septiembre de 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel>.

England, Bryant R. 2022. «Clinical manifestations of rheumatoid arthritis - UpToDate».

- EsSalud. 2022. «Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado hasta Resolución N° 19-IETSI-ESSALUD-2022».
http://www.essalud.gob.pe/ietisi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.
- EuroQol Group. 2022. «Terminology – EQ-5D». 2022.
<https://euroqol.org/support/terminology/>.
- EuroQol Research Foundation. 2018. «EQ-5D-3L User Guide Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument - Version 6.0 Updated December 2018».
<https://euroqol.org/publications/user-guides>.
- FDA, Food and Drug Administration. 2021. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: HUMIRA».
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125057s4171bl.pdf.
- FDA, Food and Drug Administration. 2022a. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: ENBREL».
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/103795s5591bl.pdf.
- FDA, Food and Drug Administration. 2022b. «Postmarketing Clinical Trials». FDA, marzo.
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-post-market-activities/postmarketing-clinical-trials>.
- Felson, D. T., J. J. Anderson, M. Boers, C. Bombardier, D. Furst, C. Goldsmith, L. M. Katz, R. Lightfoot, H. Paulus, y V. Strand. 1995. «American College of Rheumatology. Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis». *Arthritis and Rheumatism* 38 (6): 727-35. <https://doi.org/10.1002/art.1780380602>.
- Felson, David T., Jennifer J. Anderson, Mary L. M. Lange, George Wells, y Michael P. LaValley. 1998. «Should Improvement in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Be Defined as Fifty Percent or Seventy Percent Improvement in Core Set Measures, Rather than Twenty Percent?» *Arthritis & Rheumatism* 41 (9): 1564-70. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199809\)41:9<1564::AID-ART6>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9<1564::AID-ART6>3.0.CO;2-M).
- Fraenkel, Liana, Joan M. Bathon, Bryant R. England, E. William St Clair, Thurayya Arayssi, Kristine Carandang, Kevin D. Deane, et al. 2021. «2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis». *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 73 (7): 1108-23. <https://doi.org/10.1002/art.41752>.
- Furst, Daniel E., Norman Gaylis, Vance Bray, Ewa Olech, David Yocum, Jeffrey Ritter, Michael Weisman, et al. 2007. «Open-Label, Pilot Protocol of Patients with Rheumatoid Arthritis Who Switch to Infliximab after an Incomplete Response to Etanercept: The Opposite Study». *Annals of the Rheumatic Diseases* 66 (7): 893-99. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.068304>.
- González Álvarez, A., M. Gómez Barrera, J. Borrás Blasco, y E. J. Giner Serrer. 2013. «Adalimumab versus etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad». *Farmacia Hospitalaria* 37 (4): 286-94. <https://doi.org/10.7399/FH.2013.37.4.593>.
- Gossec, Laure, Xenofon Baraliakos, Andreas Kerschbaumer, Maarten de Wit, Iain McInnes, Maxime Dougados, Jette Primdahl, et al. 2020. «EULAR Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis with Pharmacological Therapies: 2019 Update». *Annals of the Rheumatic Diseases* 79 (6): 700-712. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159>.



- Gottenberg, Jacques-Eric, Olivier Brocq, Aleth Perdriger, Slim Lassoued, Jean-Marie Berthelot, Daniel Wendling, Liana Euler-Ziegler, et al. 2016. «Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial». *JAMA* 316 (11): 1172-80. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13512>.
- Gottlieb, Alice, Neil J. Korman, Kenneth B. Gordon, Steven R. Feldman, Mark Lebwohl, John Y. M. Koo, Abby S. Van Voorhees, et al. 2008. «Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Section 2. Psoriatic Arthritis: Overview and Guidelines of Care for Treatment with an Emphasis on the Biologics». *Journal of the American Academy of Dermatology* 58 (5): 851-64. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.02.040>.
- Guyatt, Gordon H, Andrew D Oxman, Gunn E Vist, Regina Kunz, Yngve Falck-Ytter, Pablo Alonso-Coello, y Hoiger J Schünemann. 2008. «GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations». *BMJ: British Medical Journal* 336 (7650): 924-26. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.
- Harbour, R., y J. Miller. 2001. «A New System for Grading Recommendations in Evidence Based Guidelines». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 323 (7308): 334-36. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7308.334>.
- He, Bei, Yun Li, Wen-Wen Luo, Xuan Cheng, Huai-Rong Xiang, Qi-Zhi Zhang, Jie He, y Wen-Xing Peng. 2022. «The Risk of Adverse Effects of TNF- α Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis». *Frontiers in Immunology* 13: 814429. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.814429>.
- Heijde, D. van der, J. Sharp, S. Wassenberg, y D. D. Gladman. 2005. «Psoriatic Arthritis Imaging: A Review of Scoring Methods». *Annals of the Rheumatic Diseases* 64 (suppl 2): ii61-64. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.030809>.
- Heijde, Désirée van der, Daniel Aletaha, Loreto Carmona, Christopher J. Edwards, Tore K. Kvien, Marios Kouloumas, Pedro Machado, Sue Oliver, Maarten de Wit, y Maxime Dougados. 2015. «2014 Update of the EULAR Standardised Operating Procedures for EULAR-Endorsed Recommendations». *Annals of the Rheumatic Diseases* 74 (1): 8-13. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206350>.
- Hetland, Merete Lund, Ib Jarle Christensen, Ulrik Tarp, Lene Dreyer, Annette Hansen, Ib Tønder Hansen, Gina Kollerup, et al. 2010. «Direct Comparison of Treatment Responses, Remission Rates, and Drug Adherence in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Adalimumab, Etanercept, or Infliximab: Results from Eight Years of Surveillance of Clinical Practice in the Nationwide Danish DANBIO Registry». *Arthritis and Rheumatism* 62 (1): 22-32. <https://doi.org/10.1002/art.27227>.
- Hirabara, Shinya, Nobunori Takahashi, Naoki Fukaya, Hiroyuki Miyake, Yuichiro Yabe, Atsushi Kaneko, Takayasu Ito, et al. 2014. «Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies». *Clinical Rheumatology* 33 (9): 1247-54. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2711-2>.
- Ho Lee, Young, y Gwan Gyu Song. 2021. «Comparative Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Their Biosimilars in Patients with Rheumatoid Arthritis Having an Insufficient Response to Methotrexate: A Network Meta-Analysis». *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, julio. <https://doi.org/10.1007/s00393-021-01041-z>.
- IECS. 2016. «Agentes biológicos y tofacitinib en artritis reumatoidea». <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/981061/ets-pami-181-dmarb-en-ar.pdf>.



- Jobanputra, Pares, Fiona Maggs, Alison Deeming, David Carruthers, Elizabeth Rankin, Alison C. Jordan, Abdul Faizal, et al. 2012. «A Randomised Efficacy and Discontinuation Study of Etanercept versus Adalimumab (RED SEA) for Rheumatoid Arthritis: A Pragmatic, Unblinded, Non-Inferiority Study of First TNF Inhibitor Use: Outcomes over 2 Years». *BMJ Open* 2 (6): e001395. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001395>.
- Jong, Z. de, D. van der Heijde, S. P. McKenna, y D. Whalley. 1997. «The Reliability and Construct Validity of the RAQoL: A Rheumatoid Arthritis-Specific Quality of Life Instrument». *British Journal of Rheumatology* 36 (8): 878-83. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.8.878>.
- Kawahito, Yutaka, Akio Morinobu, Yuko Kaneko, Masataka Kohno, Shintaro Hirata, Mitsumasa Kishimoto, Yohei Seto, et al. 2022. «Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis—secondary publication». *Modern Rheumatology*, marzo, roac017. <https://doi.org/10.1093/mr/roac017>.
- Kerschbaumer, Andreas, Alexandre Sepriano, Josef S. Smolen, Désirée van der Heijde, Maxime Dougados, Ronald van Vollenhoven, Iain B. McInnes, et al. 2020. «Efficacy of Pharmacological Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Research Informing the 2019 Update of the EULAR Recommendations for Management of Rheumatoid Arthritis». *Annals of the Rheumatic Diseases* 79 (6): 744-59. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216656>.
- KNGF, Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie. 2018. «KNGF guideline Rheumatoid arthritis». <https://www.kngf.nl/binaries/content/assets/kennisplatform/onbeveiligd/guidelines/reumatoide-artritis-2020/kngf-rheumatoid-arthritis-ra-2018-practice-guideline.pdf>.
- Krieckaert, Charlotte L., Anna Jamnitski, Michael T. Nurmohamed, Piet J. Kostense, Maarten Boers, y Gertjan Wolbink. 2012. «Comparison of Long-Term Clinical Outcome with Etanercept Treatment and Adalimumab Treatment of Rheumatoid Arthritis with Respect to Immunogenicity». *Arthritis and Rheumatism* 64 (12): 3850-55. <https://doi.org/10.1002/art.34680>.
- Laas, K., R. Peltomaa, K. Puolakka, H. Kautiainen, y M. Leirisalo-Repo. 2009. «Early Improvement of Health-Related Quality of Life during Treatment with Etanercept and Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis in Routine Practice». *Clinical and Experimental Rheumatology* 27 (2): 315-20.
- Lau, Chak Sing, Faith Chia, Leonila Dans, Andrew Harrison, Tsu Yi Hsieh, Rahul Jain, Seung Min Jung, et al. 2019. «2018 Update of the APLAR Recommendations for Treatment of Rheumatoid Arthritis». *International Journal of Rheumatic Diseases* 22 (3): 357-75. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13513>.
- Lexicomp. 2022. «Etanercept (including biosimilars available in Canada): Drug information - UpToDate».
- Louthrenoo, Worawit, Nuntana Kasitanon, Wanruchada Katchamart, Duangkamol Aiewruengsurat, Parawee Chevaisrakul, 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. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13130>.



- Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.
- Malottki, K., P. Barton, A. Tsourapas, A. O. Uthman, Z. Liu, K. Routh, M. Connock, et al. 2011. «Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Rituximab and Abatacept for the Treatment of Rheumatoid Arthritis after the Failure of a Tumour Necrosis Factor Inhibitor: A Systematic Review and Economic Evaluation». *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 15 (14): 1-278. <https://doi.org/10.3310/hta15140>.
- Marczin, Nandor, Paola Carmona, Steffen Rex, y E. C. de Waal Eric. 2020. «Inotropes, Vasopressors and Vasodilators». En *Cardiac Surgery*, 69-79.
- Martinez-Santana, Virginia, E González-Sarmiento, MA Calleja-Hernández, y T Sánchez-Sánchez. 2013. «Comparison of drug survival rates for tumor necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis». *Patient preference and adherence* 7 (julio): 719-27. <https://doi.org/10.2147/PPA.S47453>.
- Maska, Leann, Jaclyn Anderson, y 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 Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL)». *Arthritis Care & Research* 63 Suppl 11 (noviembre): S4-13. <https://doi.org/10.1002/acr.20620>.
- Matteson, Eric L, y John M Davis. 2022. «Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis - UpToDate».
- McInnes, Iain B, Frank Behrens, Philip J Mease, Arthur Kavanaugh, Christopher Ritchlin, Peter Nash, Jordi Gratacós Masmitja, et al. 2020. «Secukinumab versus Adalimumab for Treatment of Active Psoriatic Arthritis (EXCEED): A Double-Blind, Parallel-Group, Randomised, Active-Controlled, Phase 3b Trial». *The Lancet* 395 (10235): 1496-1505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30564-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30564-X).
- Mease, Philip J., J. Michael Woolley, Bojena Bitman, Brian C. Wang, Denise R. Globe, y Amitabh Singh. 2011. «Minimally Important Difference of Health Assessment Questionnaire in Psoriatic Arthritis: Relating Thresholds of Improvement in Functional Ability to Patient-Rated Importance and Satisfaction». *The Journal of Rheumatology* 38 (11): 2461-65. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110546>.
- Meednu, Nida, Jennifer Barnard, Kelly Callahan, Andreea Coca, Bethany Marston, Ralf Thiele, Darren Tabechian, et al. 2022. «Activated Peripheral Blood B Cells in Rheumatoid Arthritis and Their Relationship to Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment and Response: A Randomized Clinical Trial of the Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor on B Cells». *Arthritis & Rheumatology* 74 (2): 200-211. <https://doi.org/10.1002/art.41941>.
- Michaud, Tzeyu L., Young Hee Rho, Tatyana Shamliyan, Karen M. Kuntz, y Hyon K. Choi. 2014. «The Comparative Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis Update of 44 Trials». *The American Journal of Medicine* 127 (12): 1208-32. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.06.012>.
- Migliore, Alberto, Emanuele Bizzi, Colin Gerard Egan, Mauro Bernardi, y Lea Petrella. 2015. «Efficacy of Biological Agents Administered as Monotherapy in Rheumatoid Arthritis:

A Bayesian Mixed-Treatment Comparison Analysis». *Therapeutics and Clinical Risk Management* 11: 1325-35. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S89678>.

Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. 2014. «Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide». <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-tratamiento-artritis-reumatoide-completa.pdf>.

MINSA, Ministerio de salud de Perú. 2018. «Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud».



Molnar, Frank J., Brian Hutton, y Dean Fergusson. 2008. «Does analysis using "last observation carried forward" introduce bias in dementia research?» *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 179 (8): 751-53. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080820>.

Moots, Robert J., y Barbara Naisbett-Groet. 2012. «The Efficacy of Biologic Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Tumour Necrosis Factor Inhibitors: A Systematic Review». *Rheumatology (Oxford, England)* 51 (12): 2252-61. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes217>.



Moreland, Larry W, y Amy Cannella. 2022. «General principles and overview of management of rheumatoid arthritis in adults -UpToDate».

Navarro-Millán, Iris, Lisa J. Herrinton, Lang Chen, Leslie Harrold, Liyan Liu, y Jeffrey R. Curtis. 2016. «Comparative Effectiveness of Etanercept and Adalimumab in Patient Reported Outcomes and Injection-Related Tolerability». *PLoS ONE* 11 (3): e0149781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149781>.



NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2010. «Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor». <https://www.nice.org.uk/guidance/ta195/resources/adalimumab-etanercept-infliximab-rituximab-and-abatacept-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-after-the-failure-of-a-tnf-inhibitor-pdf-82598558287813>.

OCEBM Levels of Evidence Working Group. 2009. «Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford». Web Page. 2009. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.

PFIZER. 2019. «ENBREL (Etanercept) Solución Inyectable». http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/ERPF/Biologicos/Archivos/FT_PB_BE00591_V01.pdf.

Ramírez-Herráiz, Esther, Vicente Escudero-Vilaplana, Estefania Alafón-Plaza, Nicolás Trovato-López, Ana Herranz-Alonso, Alberto Morell-Baladrón, y María Sanjurjo-Sáez. 2013. «Efficiency of Adalimumab, Etanercept and Infliximab in Rheumatoid Arthritis Patients: Dosing Patterns and Effectiveness in Daily Clinical Practice». *Clinical and Experimental Rheumatology* 31 (4): 559-65.

Rémy, Anouck, Jerome Avouac, Laure Gossec, y Bernard Combe. 2011. «Clinical Relevance of Switching to a Second Tumour Necrosis Factor-Alpha Inhibitor after Discontinuation of a First Tumour Necrosis Factor-Alpha Inhibitor in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis». *Clinical and Experimental Rheumatology* 29 (1): 96-103.

- Roest, Lieke H., Leanne J. Kosse, Jette A. van Lint, Helen R. Gosselt, Joep H. G. Scholl, Eugène van Puijenbroek, Harald E. Vonkeman, et al. 2022. «Disease-Specific ADRs of TNF- α Inhibitors as Reported by Patients with Inflammatory Rheumatic Diseases: A Registry-Based Prospective Multicenter Cohort Study». *Expert Opinion on Drug Safety*, agosto, 1-9. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2115479>.
- Salinas, Ariel, Jorge Huaranga-Marcelo, José Alfaro-Lozano, Naysha Becerra-Chauca, Wendy Nieto-Gutierrez, David Garcia-Gomero, Jesús De la Jara, et al. 2021. «Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo inicial de artritis reumatoide en el seguro social del Perú (EsSalud)». *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo* 14 (4): 510-22. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.144.1460>.
- Salliot, Carine, Axel Finckh, Wanruchada Katchamart, Yan Lu, Ye Sun, Claire Bombardier, y 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. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.132134>.
- Santos, Jéssica Barreto Ribeiro dos, Alessandra Maciel Almeida, Francisco de Assis Acurcio, Haliton Alves de Oliveira Junior, Adriana Maria Kakehasi, Augusto Afonso Guerra Junior, Marion Bennie, Brian Godman, y Juliana Alvares. 2016. «Comparative effectiveness of adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis in the Brazilian Public Health System». *Journal of Comparative Effectiveness Research* 5 (6): 539-49. <https://doi.org/10.2217/ce-2016-0027>.
- Santos-Moreno, Pedro, Guillermo Sánchez, Danny Gómez, Juan Bello-Gualtero, y Carlos Castro. 2016. «Direct Comparative Effectiveness Among 3 Anti-Tumor Necrosis Factor Biologics in a Real-Life Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis». *Journal of Clinical Rheumatology* 22 (2): 57-62. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000358>.
- Santos-Moreno, Pedro, y Guillermo Sánchez-Vanegas. 2020. «Clinical Effectiveness and Safety of Treatment With Anti-Tumor Necrosis Factor α Drugs in a Cohort of Colombian Patients With Rheumatoid Arthritis». *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 26 (7S): S123. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001093>.
- Schoels, M., D. Aletaha, J.S. Smolen, y J.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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200490>.
- Simard, Julia F., Elizabeth V. Arkema, Anders Sundström, Pierre Geborek, Tore Saxne, Eva Baecklund, Lars Coster, et al. 2011. «Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply?». *Rheumatology* 50 (1): 204-13. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq326>.
- Singh, Jasvinder A., Kenneth G. Saag, S. Louis Bridges, Elie A. Akl, Raveendhara R. Bannuru, Matthew C. Sullivan, Elizaveta Vaysbrot, et al. 2016. «2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis». *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 68 (1): 1-26. <https://doi.org/10.1002/art.39480>.
- Singh, Jasvinder A., George A. Wells, Robin Christensen, Elizabeth Tanjong Ghogomu, Lara J. Maxwell, John K. MacDonald, Graziella Filippini, et al. 2011. «Adverse Effects of

Biologics: A Network Meta-analysis and Cochrane Overview». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008794.pub2>.

Sinnott, Patricia L, Vilija R Joyce, y Paul G Barnett. 2007. «Preference Measurement in Economic Analysis», 69.

Smolen, Josef S, y Daniel Aletaha. 2022. «Assessment of rheumatoid arthritis disease activity and physical function - UpToDate».

Smolen, Josef S., Gerd-Rüdiger Burmester, Bernard Combe, Jeffrey R. Curtis, Stephen Hall, Boulos Haraoui, Ronald van Vollenhoven, et al. 2016. «Head-to-Head Comparison of Certolizumab Pegol versus Adalimumab in Rheumatoid Arthritis: 2-Year Efficacy and Safety Results from the Randomised EXCELERATE Study». *Lancet (London, England)* 388 (10061): 2763-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31651-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31651-8).

Smolen, Josef S., Jonathan Kay, Mittie K. Doyle, Robert Landewé, Eric L. Matteson, Jürgen Wollenhaupt, Norman Gaylis, et al. 2009. «Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis after Treatment with Tumour Necrosis Factor Alpha Inhibitors (GO-AFTER Study): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial». *Lancet (London, England)* 374 (9685): 210-21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60506-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60506-7).

Smolen, Josef S., Robert B. M. Landewé, Johannes W. J. Bijlsma, Gerd R. Burmester, Maxime Dougados, Andreas Kerschbaumer, Iain B. McInnes, et al. 2020. «EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2019 Update». *Annals of the Rheumatic Diseases* 79 (6): 685-99. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.

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 (6): 960-77. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>.

SSR, Spanish Society of Rheumatology. 2021. «Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Rheumatoid Arthritis». <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/04/Clinical-Practice-Guidelines-for-the-Management-of-Patients-with-Rheumatoid-Arthritis.pdf>.

Tanaka, Eiichi, Yutaka Kawahito, Masataka Kohno, Shintaro Hirata, Mitsumasa Kishimoto, Yuko Kaneko, Hiroya Tamai, et al. 2022. «Systematic Review and Meta-Analysis of Biosimilar for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Informing the 2020 Update of the Japan College of Rheumatology Clinical Practice Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis». *Modern Rheumatology* 32 (1): 74-86. <https://doi.org/10.1080/14397595.2021.1899591>.

Tarp, Simon, Daniel Eric Furst, Maarten Boers, George Luta, Henning Bliddal, Ulrik Tarp, Karsten Heller Asmussen, et al. 2017. «Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis». *Rheumatology* 56 (3): 417-25. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew442>.

Tecnofarma. 2020. «AMGEVITA Adalimumab Solución inyectable». http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ERPF/Biologicos/Archivos/FT_PB_BE01175_V01.pdf.

Torrente-Segarra, Vicenç, Asunción Acosta Pereira, Rosa Morla, José Miguel Ruiz, Teresa Clavaguera, Ramon Figuls, Hector Corominas, et al. 2016. «VARIAR Study: Assessment of Short-Term Efficacy and Safety of Rituximab Compared to an Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists as Second-Line Drug Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis Refractory to a First Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonist». *Reumatología Clínica (English Edition)* 12 (6): 319-22. <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2015.11.020>.



Turkstra, E., S.-K. Ng, y P. A. Scuffham. 2011. «A Mixed Treatment Comparison of the Short-Term Efficacy of Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Established Rheumatoid Arthritis». *Current Medical Research and Opinion* 27 (10): 1885-97. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.608655>.

Vega-Hinojosa, Oscar, Mario H. Cardiel, y Pilar Ochoa-Miranda. 2018. «Prevalencia de manifestaciones musculoesqueléticas y discapacidad asociada en una población peruana urbana habitante a gran altura. Estudio COPCORD. Estadio I». *Reumatología Clínica* 14 (5): 278-84. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.01.011>.



Ward, Michael M., Lori C. Guthrie, y Maria I. Alba. 2015. «CLINICALLY IMPORTANT CHANGES IN INDIVIDUAL AND COMPOSITE MEASURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY». *Annals of the rheumatic diseases* 74 (9): 1691-96. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205079>.

Wassenberg, Siegfried. 2015. «Radiographic Scoring Methods in Psoriatic Arthritis». *Clinical and Experimental Rheumatology* 33 (5 Suppl 93): S55-59.

Weinblatt, ME. 1996. «Rheumatoid Arthritis: treat now, not later!», n.º 124: 773-74.



Weinblatt, Michael E., Roy Fleischmann, Tom W. J. Huizinga, Paul Emery, Janet Pope, Elena M. Massarotti, Ronald F. van Vollenhoven, et al. 2012. «Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in a Broad Population of Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Results from the REALISTIC Phase IIIb Study». *Rheumatology (Oxford, England)* 51 (12): 2204-14. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes150>.

Wiens, Astrid, Cassyano Januário Correr, Rafael Venson, Michel Fleith Otuki, y Roberto Pontarolo. 2010. «A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Adalimumab for Treating Rheumatoid Arthritis». *Rheumatology International* 30 (8): 1063-70. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1111-4>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 7 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR Psoriatic Arthritis[tiab] OR Psoriasis Arthropathic*[tiab] OR Psoriatic Arthropath*[tiab]) AND (Secukinumab[Supplementary Concept] OR Secukinumab[tiab] OR Cosentyx[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])) Sort by: Most Recent	127

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 7 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Secukinumab OR Cosentyx) [Words]	9

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 7 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	530
	#2 (Psoriatic NEAR/3 Arthritis):ti,ab,kw	2557
	#3 (Psoriatic NEAR/3 Arthropath*):ti,ab,kw	39
	#4 #1 OR #2 OR #3	2571
	#5 Secukinumab.ti,ab,kw	1001
	#6 Cosentyx.ti,ab,kw	56
	#7 #5 OR #6	1005
	#8 #4 AND #7	350

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en Web of Science

Base de datos	Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 7 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Arthritis, Psoriatic OR TI=(Psoriatic NEAR/3 Arthritis) OR AB=(Psoriatic NEAR/3 Arthritis) OR TI=(Psoriasis NEAR/3 Arthropathic*) OR AB=(Psoriasis NEAR/3 Arthropathic*) OR TI=(Psoriatic NEAR/3 Arthropath*) OR AB=(Psoriatic NEAR/3 Arthropath*)) AND (TS=Secukinumab OR TI=Secukinumab OR AB=Secukinumab OR TI=Cosentyx OR AB=Cosentyx) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	260

