



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 035-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ADALIMUMAB EN COMPARACIÓN CON INFlixIMAB EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ACTIVA Y RESPUESTA INADECUADA A ETANERCEPT

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Veronica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. María Patricia Ramos Valencia – Médica Reumatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de adalimumab en comparación con infliximab en espondilitis anquilosante activa y respuesta inadecuada a etanercept. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

Anti-TNF	Antagonistas del factor de necrosis tumoral-alfa
ACR	American College of Rheumatology
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
EA	Espondilitis Anquilosante
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETN	Etanercept
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
EULAR	European League of Against Rheumatism
FARME	Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
IFX	Infliximab
NICE	National Institute for Care and Excellence
PCR	Proteína C reactiva
SAA	Spondylitis Association of America
SRTN	Spondyloarthritis Research and Treatment Network
VAS	Visual Analogue Scale
VSG	Velocidad de sedimentación glomerular

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	7
<u>A. ANTECEDENTES</u>	7
<u>B. ASPECTOS GENERALES</u>	8
<u>C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS</u>	9
<u>III. METODOLOGÍA</u>	12
<u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
<u>B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	13
<u>C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	14
<u>IV. RESULTADOS</u>	15
<u>A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	16
<u>B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	19
<u>i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	19
<u>ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	20
<u>iii. ESTUDIOS PRIMARIOS</u>	21
<u>iv. ESTUDIOS DE REGISTRO</u>	23
<u>V. DISCUSIÓN</u>	26
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	29
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	31
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	32
<u>IX. ANEXO</u>	34
<u>ANEXO N.º 1: CONDICIONES DE USO</u>	34

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática inflamatoria crónica, caracterizada por sacroileitis y rigidez espinal progresiva. El objetivo del tratamiento para EA es la disminución de la inflamación, la progresión del deterioro de las articulaciones, y con ello la remisión clínica de la enfermedad. Debido al curso clínico crónico de la EA, el manejo farmacológico de la misma requiere la disponibilidad de varias opciones terapéuticas, dado que existe una proporción considerable de pacientes que presenta refractariedad, eventuales fallas terapéuticas o intolerancia, tras una respuesta inicial a los tratamientos instaurados.
- El tratamiento de primera línea para EA son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), mientras que la segunda línea de tratamiento constituye el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad también conocidos como FARME. Al no responder a los FARME, las guías de práctica clínica internacionales recomiendan el tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral-alfa (anti-TNF). En este grupo, se encuentra como única opción de tratamiento con indicación de EA en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, el anti-TNF etanercept.
- Cabe recalcar que otras alternativas anti-TNF, como infliximab, no se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para el tratamiento de esta enfermedad. Es necesario señalar que, infliximab se encuentra disponible en la institución para otras condiciones inflamatorias crónicas, contando así con una amplia experiencia de uso clínico del producto farmacéutico por los especialistas de la institución. Asimismo, infliximab pertenece al mismo grupo farmacológico anti-TNF y sería por ende una posible línea de uso subsecuente tras falla al anti-TNF etanercept, según recomendaciones de guías de práctica clínica. Es así que en el presente documento se evalúa la evidencia científica encontrada acerca de la intervención con adalimumab frente al comparador infliximab, en pacientes que hayan presentado respuesta inadecuada al tratamiento previo con etanercept.
- Se identificaron seis documentos, los cuales corresponden a dos guías de práctica clínica (GPC), una evaluación de tecnología sanitaria (ETS), un estudio observacional y dos estudios de registro que responden directamente la pregunta PICO de interés. A la fecha, no se han identificado ensayos clínicos aleatorizados que tengan como objetivo evaluar el uso de un segundo agente anti-TNF en pacientes con EA y respuesta inadecuada a etanercept.

- Los elaboradores de las GPC identificadas (ASAS-EULAR 2016 y ACR/SAA/SRTN 2015) emitieron recomendaciones favorables acerca del cambio a un segundo anti-TNF tras la falla o intolerancia a un primer medicamento de la misma familia. Las recomendaciones no fueron específicas para el cambio de agente en particular a adalimumab o infliximab. La ETS del Instituto Nacional de Excelencia para la Salud y los Cuidados (NICE, por sus siglas en inglés) menciona que, en base a los estudios de registro revisados, los pacientes responden favorablemente al uso secuencial de anti-TNF tras una respuesta inadecuada a un anti-TNF previo, por lo que todas las conclusiones están basadas en estudios observacionales y de registro que no fueron referenciados.
- El estudio observacional de Rudwaleit et al., 2010 realizó una evaluación específica para adalimumab como segundo agente anti-TNF tras la respuesta inadecuada a etanercept o infliximab. Los otros dos estudios de registro no mencionaron que haya una preferencia de anti-TNF como segunda línea tras falla o intolerancia a un primer anti-TNF. Así, los tres estudios mencionados fueron consistentes en proveer resultados que sugieren un beneficio para el paciente que cambia a otro anti-TNF (e.g., adalimumab o infliximab) tras falla o intolerancia a un primer fármaco de la misma familia (e.g., etanercept).
- Así, no se ha encontrado evidencia directa proveniente de ensayos clínicos comparativos que sustente que la tecnología propuesta, adalimumab, sea superior a infliximab, anti-TNF disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Así, siendo que no se pueden proclamar diferencias en cuanto al beneficio clínico neto entre ambos medicamentos, el costo de infliximab actual hace que tenga un mejor perfil de costo-oportunidad que adalimumab. Además, cabe mencionar que, mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 088-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, adalimumab ya ha sido aprobado como tratamiento luego de falla a dos anti-TNF (etanercept e infliximab) para EsSalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de infliximab en pacientes con espondilitis anquilosante activa refractaria o intolerante a etanercept. Asimismo, el IETSI no aprueba el uso de adalimumab en pacientes con espondilitis anquilosante activa refractaria o intolerante a etanercept. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años, según lo establecido en el Anexo N.º 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

La presente evaluación de tecnología expone la evidencia científica encontrada acerca de adalimumab frente a infliximab en espondilitis anquilosante activa refractaria o intolerante a etanercept.

De acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, el médico reumatólogo William Almirón Tapia del Servicio de Medicina del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Red Asistencial Tacna, ha hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) las solicitudes con las siguientes preguntas PICO:

Red Asistencial Tacna

P	Paciente adulto con espondilitis anquilosante y falla terapéutica a anti-TNF (etanercept)
I	Adalimumab 40 mg quincenales vía subcutánea
C	No hay alternativa segura
O	Paciente inactivo con índice BASDAI menor de 4 ASDAS menor de 2 Eventos adversos

P	Paciente adulto con espondilitis anquilosante y falla terapéutica (no se consigue remisión) a anti-TNF (etanercept)
I	Adalimumab 40 mg quincenales vía subcutánea
C	No hay alternativa segura
O	Paciente con enfermedad inactiva (remisión) ASDAS menor de 1.3 Eventos adversos

Luego de reuniones técnicas con los médicos especialistas en reumatología y los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y la de otros pacientes con la misma condición clínica. En ese contexto, se agregó a la evaluación el medicamento infliximab como alternativa comparadora de tratamiento en la población mencionada, dada su disponibilidad en la institución para

otras condiciones inflamatorias crónicas como artritis reumatoide refractaria, psoriasis severa refractaria, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn refractaria, contando así con una amplia experiencia de uso clínico del medicamento por los especialistas de la institución. Asimismo, infliximab pertenece al mismo grupo farmacológico anti-TNF, y sería por ende una posible línea anti-TNF de uso subsecuente tras falla a etanercept.

Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Pacientes con espondilitis anquilosante activa refractaria o intolerante (respuesta inadecuada) a etanercept.
I	Adalimumab Infliximab
C	Placebo Mejor terapia de soporte
O	BASFI BASDAI Calidad de vida Evento adversos

B. ASPECTOS GENERALES

El tratamiento de primera línea para EA son los AINE, mientras que la segunda línea de tratamiento constituye el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad también conocidos como FARME. Ante la falta o pérdida de respuesta a FARME, las guías de práctica clínica internacionales recomiendan el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa (anti-TNF). En el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se cuenta con etanercept como primer anti-TNF para los pacientes que así lo requieran (i.e aquellos que hayan fallado a la terapia convencional con FARME). Sin embargo, en pacientes con falla (refractariedad) o intolerancia al tratamiento anti-TNF con etanercept, no se cuenta con otra opción anti-TNF disponible dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud para el tratamiento de EA.

Cabe precisar que, el anti-TNF adalimumab se encuentra aprobado para su uso por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud en pacientes con EA con respuesta inadecuada a dos líneas de anti-TNF (etanercept e infliximab). Sin embargo, a la fecha, no existe una alternativa disponible para los pacientes que hayan fallado o sean intolerantes a un primer anti-TNF, por lo tanto, se observa un vacío terapéutico en este subgrupo de pacientes con EA. En general, las GPC recomiendan que al observar una

respuesta inadecuada a un primer anti-TNF, se debe intentar el cambio a un segundo anti-TNF (i.e. con el mismo mecanismo de acción) con una estructura molecular diferente. Así, para los pacientes con EA y respuesta inadecuada a un anti-TNF, se elaboró el presente dictamen preliminar, en el que se evalúa una segunda opción de tratamiento anti-TNF.

De los anti-TNF candidatos a llenar el vacío terapéutico mencionado, se propone adalimumab, en comparación con infliximab, dado que este último, es un anti-TNF con una amplia experiencia de uso clínico por los especialistas de la institución, pues está disponible desde hace muchos años en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para otras condiciones inflamatorias crónicas como artritis reumatoide refractaria, psoriasis severa refractaria, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn refractaria.

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 088-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 se describieron a profundidad las características generales con respecto a la epidemiología, diagnóstico y manejo de la espondilitis EA, dado que se evaluó la misma patología que en la presente pregunta PICO. A continuación, se mencionarán brevemente los criterios para la evaluación de la enfermedad, los cuales son importantes recordar para la evaluación de los desenlaces del presente dictamen.

El índice de actividad de la enfermedad más empleado en la práctica clínica es el BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), considerado el “*gold standard*” en la evaluación de la progresión de la enfermedad. Este índice incluye seis ítems relacionados a los cinco síntomas característicos de la EA: fatiga, dolor de columna, inflamación o dolor de las articulaciones, entesitis y rigidez matutina (duración y severidad). Los síntomas se evalúan en una escala del 1 al 10, donde un menor puntaje indica menor severidad (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2016).

A menudo, los estudios en EA que emplean estas escalas como desenlaces de eficacia, definen una respuesta a favor del tratamiento al contar con una reducción de al menos el 50 % en el puntaje según la escala de BASDAI. Asimismo, existen otras escalas complementarias como el índice BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), el cual evalúa la funcionalidad bajo el mismo sistema de puntaje, y el índice VAS (*Visual Analogue Scale*), la cual es una escala análoga visual para la evaluación del dolor y auto-percepción del estado general (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2016).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Adalimumab

Adalimumab (Humira®, Abbvie Biotechnology) ha sido descrito asimismo previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 088-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Según la etiqueta de uso provista por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), adalimumab fue aprobada comercialmente en el 2002 y tiene autorización de uso para varias condiciones reumatológicas adicionales a EA como artritis reumatoide, artritis psoriasica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn, y psoriasis (Food and Drug Administration (FDA), 2008). Por su lado, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) aprobó el uso comercial de adalimumab en el 2003 y cuenta con una indicación adicional de uso en uveítis.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)¹, el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para adalimumab, como se detalla a continuación:

Registro Sanitario	Marca registrada	Presentación	Laboratorio
BE00165	HUMIRA 40mg/0.8mL	SOLUCION INYECTABLE	ABBVIE SAS, SUCURSAL DEL PERU
BE00956	HUMIRA® 40 mg/0.8 mL	SOLUCION INYECTABLE	ABBVIE SAS, SUCURSAL DEL PERU
BE00957	HUMIRA® 40 mg/0.8 mL	SOLUCION INYECTABLE	ABBVIE SAS, SUCURSAL DEL PERU

En términos de costos del tratamiento, según el SEACE de EsSalud (consultado en Julio del 2018) indica que los costos del tratamiento con adalimumab subcutáneo son los siguientes:

Producto	Dosis diaria	Duración	Costo de tratamiento por ampolla	Costo mensual	Costo anual tratamiento por paciente
Adalimumab	40 mg	Cada 15 días	S/ 2,109.23	S/ 4,218.46	S/ 50,621.52

Infliximab

Infliximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico murino-humano producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante (European Medicines Agency (EMA)). La FDA aprobó comercialmente a infliximab en 1998 y tiene una indicación de uso más amplia que adalimumab ya que incluye las poblaciones pediátricas para las poblaciones de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (Food and Drug Administration (FDA), 2013). Por su lado, la EMA aprobó el

¹ PERUDIS -Consulta del Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos: realizada el 30 de enero del 2018. URL: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>

uso comercial de infliximab en 1999 y cuenta con las mismas indicaciones que para la FDA.

Infliximab es administrado vía intravenosa, a una dosis recomendada de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, luego cada 6-8 semanas. El resumen de las características del producto en su etiqueta establece que si no hay respuesta a las 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe continuar el tratamiento con infliximab (European Medicines Agency (EMA)). Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)², el mercado peruano cuenta en la actualidad con más de un registro sanitario para infliximab como se describe a continuación:

Registro Sanitario	Marca registrada	Presentación	Laboratorio
E01089	FLIXCELI 100 mg	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	LABORATORIOS AC FARMA S.A.
E13171	REMICADE 100 mg	POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE	SCHERING - PLOUGH DEL PERU S.A.
E17680	REMICADE 100 mg	POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE	SCHERING - PLOUGH DEL PERU S.A.
BE00895	REMICADE 100 mg	POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.
BE00738	REMICADE 100 mg	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.
BE00930	REMSIMA 100 mg	POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE	OLI MED PERU S.A.C.

En términos de costos de administración del tratamiento, el SEACE de EsSalud (consultado en Julio del 2018) indica que los costos del tratamiento con infliximab son los siguientes:

Product o	Dosis diaria	Duración	Costo de tratamiento por ampolla	Costo tratamiento por paciente por ciclo	Costo anual tratamiento por paciente
----------------------	-------------------------	-----------------	---	---	---

² PERUDIS -Consulta del Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos: realizada el 30 de enero del 2018. URL: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>

Infliximab	5 mg/kg	Cada 6 - 8 semanas	S/ 857.00	S/ 3,428.00	S/ 22,282.00 - 29,709.00
------------	---------	--------------------------	-----------	-------------	-----------------------------

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de adalimumab frente a infliximab en el tratamiento de espondilitis anquilosante en pacientes con falla a tratamiento con dos anti-TNF.

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

- Food and Drug Administration (FDA)
- European Medicines Agency (EMA)
- Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID)
- Ministerio de Salud del Perú (MINSA)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias descritas a continuación:

- National Guideline Clearinghouse (NGC), E.E.U.U
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido
- National Institute for Health Research (NHS), Reino Unido
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada
- Scottish Medicines Consortium (SMC), Escocia
- Haute Autorité de Santé (HAS), Francia
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Alemania
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Argentina

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

- Assessment of SpondyloArthritis international Society-EULAR (ASAS-EULAR)
- American College of Rheumatology / Spondylitis Association of America / Spondyloarthritis Research and Treatment Network (ACR/SAA/SRTN)
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRH), Alemania

- Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia Regione Emilia-Romagna (Italia)

Se empleó además un motor de búsqueda para las bases de datos de PubMed-Medline y Cochrane Library. La búsqueda se enfocó en guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, identificándose términos en lenguaje simple, así como términos MeSH relacionados a la población de interés, la intervención y el desenlace según la pregunta PICO especificada.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias, se emplearon términos en lenguaje libre en las páginas de los grupos dedicados a la investigación y educación en salud más representativos a nivel internacional mencionados en la sección anterior. Asimismo, se consultaron términos en lenguaje libre en las páginas de las de sociedades especializadas en reumatología y espondilitis anquilosante:

Tipos de publicación

- Randomized Controlled Trial
- Research Support, Non-U.S. Gov't

Términos MeSH

- Adalimumab
- Humira
- Infliximab/
- Remicade
- Antibodies, Monoclonal/therapeutic use
- Antibodies, Monoclonal, Humanized/therapeutic use
- Antirheumatic Agents/therapeutic use
- Medication Adherence/statistics & numerical data
- Receptors, Tumor Necrosis Factor/therapeutic use
- Registries
- Spondylitis, Ankylosing/drug therapy
- Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists & inhibitor

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención y los tipos de estudio priorizando revisiones sistemáticas y

ensayos clínicos aleatorizados. Se emplearon términos Mesh y términos generales de lenguaje libre para las bases de datos Pubmed-Medline y Cochrane Library. La estrategia de búsqueda junto con los resultados obtenidos la base de datos bibliográfica Pubmed-Medline, se describen a continuación:

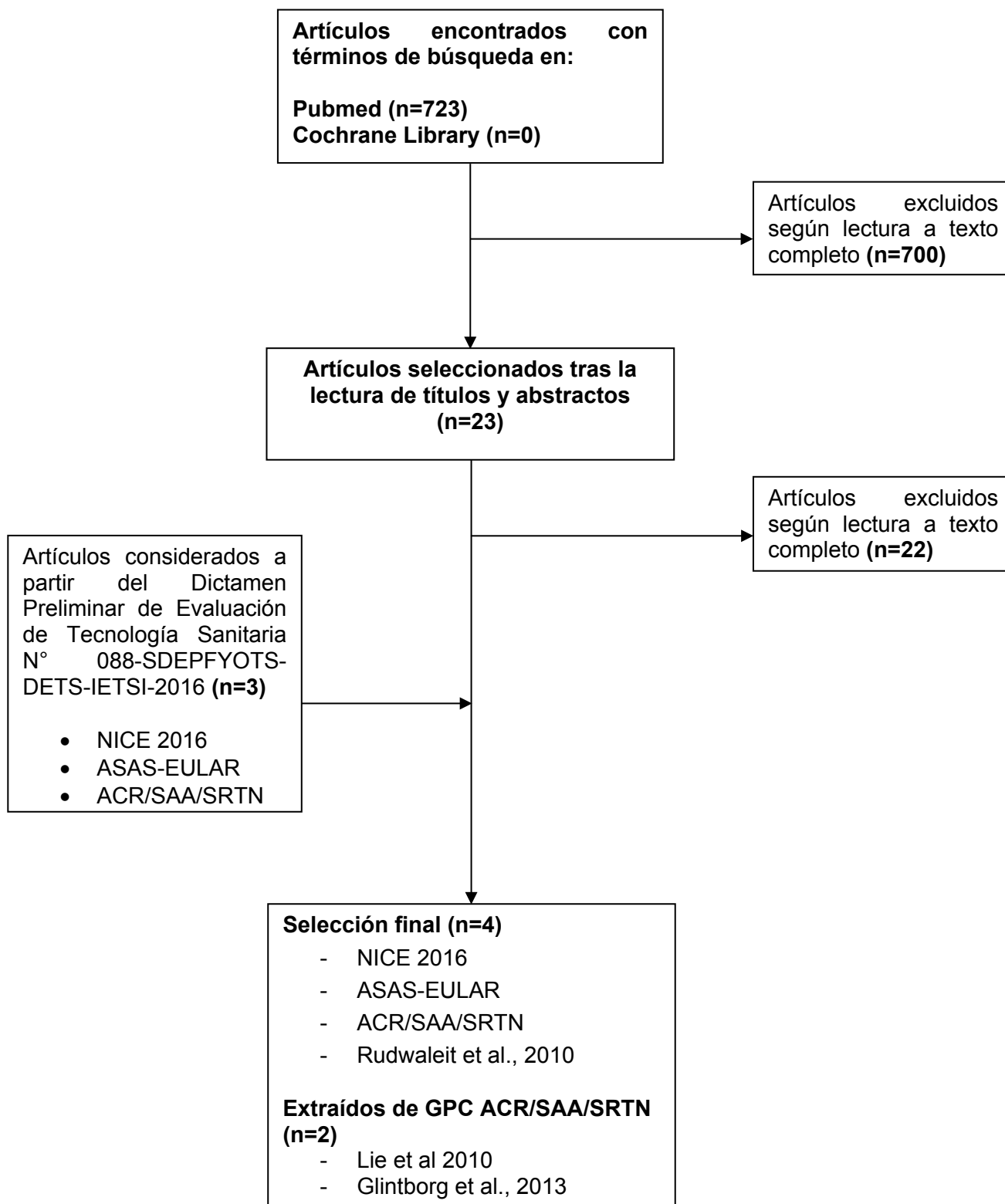
Search	PubMed Fecha:	Items found
#03	((Spondylitis, Ankylosing[Mesh] OR spondyl*[tw] OR Bechterew[tiab] OR Marie Struempell[tw] OR Arthritis Ankylopoietica[tw])) AND ("Adalimumab"[Mesh] OR "adalimumab"[tw] OR D2E7 Antibody[tiab] OR humira)	723
#02	Spondylitis, Ankylosing[Mesh] OR spondyl*[tw] OR Bechterew[tiab] OR Marie Struempell[tw] OR Arthritis Ankylopoietica[tw]	41440
#01	"Adalimumab"[Mesh] OR "adalimumab"[tw] OR D2E7 Antibody[tiab] OR humira	6718

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) que realicen la comparación de interés en segunda línea anti-TNF. De no encontrar evidencia que responda a la pregunta PICO en cuestión, se considerará la evaluación de ensayos clínicos identificados en la búsqueda en PubMed-Medline. Adicionalmente, se revisarán los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo. De no encontrar ensayos clínicos, se considerarán los estudios observacionales que tengan en cuenta la comparación y la población de interés.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la eficacia y seguridad de adalimumab frente a infliximab en el tratamiento de espondilitis anquilosante en pacientes con falla a tratamiento a etanercept. A continuación, se describe la evidencia seleccionada según el tipo de publicación desde de la lectura a texto completo.

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

Guías de práctica clínica

- Van der Linden et al., 2017 – “2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis”.
- American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network (ACR/SAA/SRTN) 2015.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 - *TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non- radiographic axial spondyloarthritis.*

Estudios Primarios

Observacionales

- Rudwaleit et al., 2010 – *Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy.*

Estudios de Registro

- Lie et al., 2010 - *Effectiveness of switching between TNF-inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register.*
- Glinthorg et al., 2013 – *Clinical response, Clinical response, drug survival and predictors there of in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry.*
- Haberhauer et al., 2010 – *Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis.*

Publicaciones excluidas en la sección de descripción y evaluación tras la lectura a texto completo

Guías de práctica clínica

- Van der Linden et al., 2017 – “2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis”. Se dirige a sólo espondilitis anquilosante axial.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

- Mengarelli et al., 2012- *Adalimumab, Etanercept, Infliximab y Golimumab para el tratamiento de las Espondilitis Anquilosante y Artritis Reactiva.*

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

Todos los metaanálisis y revisiones sistemáticas encontrados en la búsqueda y presentados a continuación, contemplaron comparaciones indirectas entre anti-TNF como agentes de primera línea, los cuales no fueron seleccionados para la evaluación de la evidencia por no contener la comparación de interés. Los ensayos clínicos incluidos en cada RS realizan comparaciones directas entre un anti-TNF versus placebo.

- Corbett et al., 2016 - *Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation.*
- Maxwell et al., 2015 - *TNF- α inhibitors for ankylosing spondylitis.*
- Machado et al., 2013 - *Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis.*
- Minozzi et al., 2016 - *Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis.*
- Desai et al., 2016 - *Comparative Risk of Harm Associated With the Use of Targeted Immunomodulators: A Systematic Review.*
- Migliore et al., 2012 - *Indirect comparison of the effects of anti-TNF biological agents in patients with ankylosing spondylitis by means of a mixed treatment comparison performed on efficacy data from published randomised, controlled trials.*
- Betts et al., 2016 - *Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis.*
- Arentz et al., 2007 - *Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors for Rheumatic Diseases (Part 2): A Systematic Review of Data From Registries and Safety Databases.*

- Hou, Li Qiong et al., - *The Comparative Safety of TNF Inhibitors in Ankylosing Spondylitis-a Meta-Analysis Update of 14 Randomized Controlled Trials.*
- Zeren et al., 2017 - *Safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondylitis: A meta-analysis.*
- Liu et al., 2016 - *Efficacy and safety of TNF- α inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis.*
- Wang et al., 2016 - *Comparative Efficacy and Acceptability of Anti-TNF-Alpha Therapy in Ankylosing Spondylitis: A Mixed-Treatments Comparison.*
- Migliore et al., 2015 - *Indirect comparison between subcutaneous biologic agents in ankylosing spondylitis.*
- Callhoff et al., 2015 - *Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis.*
- Wang et al., 2014 - *Randomized, placebo controlled and double-blind trials of efficacy and safety of adalimumab for treating ankylosing spondylitis: a meta-analysis.*
- Ren et al., 2013 - *Efficacy of antitumor necrosis factor(α) agents on patients with ankylosing spondylitis.*
- Montilla et al., 2007 - *Meta-analysis of efficacy of anti-TNF alpha therapy in ankylosing spondylitis patients.*
- McLeod et al., 2007 - *Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation.*

Estudios Primarios

- Van der Heijde et al., 2006 – “*Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*”. Se trata de un estudio que compara adalimumab frente a placebo y en primera línea. No contempla pacientes refractarios.
- Sieper et al., 2013 – “*Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1)*”. Se trata de un estudio que evalúa desenlaces que no son de interés en una población específica de espondilitis axial. Por lo cual, no se incluye en el dictamen.
- Cantini et al 2006 – “*Switching from Infliximab to Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Resistant or Intolerant Patients with Ankylosing Spondylitis: Results of a Fifty-Four-Week Study*”. El estudio describe el cambio de un anti-TNF a otro anti-TNF, no incluye la intervención con adalimumab.
- Haberhauer et al., 2010 – “*Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis*”. El estudio no menciona que parámetro o índice se utilizó para determinar la ausencia de respuesta al tratamiento.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Van der Linden et al., 2017 – “2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis”

La sociedad internacional para la evaluación de espondiloartritis (ASAS, por sus siglas en inglés) en colaboración con la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés), realizó la actualización de su guía del 2010, dirigida a elaborar recomendaciones para el manejo de EA y el uso de medicamentos anti-TNF.

Esta GPC cuenta con una recomendación del cambio a un segundo anti-TNF o a un inhibidor de IL-17 (cambio de mecanismo de acción), en pacientes que han perdido la respuesta al tratamiento o son intolerantes a un primer anti-TNF. Los autores mencionan que respecto al cambio a un segundo anti-TNF (tras la falla a un primer anti-TNF) que el uso subsecuente podría ser beneficioso, aunque el nivel de eficacia puede ser menor que con el que se observa al administrar el anti-TNF en primera línea. Esta recomendación se realizó en base a un estudio de registro de Lie et al., 2011, cuyos detalles serán descritos más adelante en la sección de estudios primarios.

En conclusión, las recomendaciones de esta GPC responden directamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, ya que se refiere al uso de un segundo anti-TNF luego de falla al tratamiento con otro medicamento de la misma familia. Las recomendaciones no son específicas para el cambio de agente a adalimumab o infliximab, sino a cualquier anti-TNF en general. Cabe recalcar, sin embargo, que la evidencia que respalda la recomendación del cambio a otro anti-TNF es de baja calidad ya que se trata de un estudio de registro de tipo observacional.

Ward et al., 2016 – “American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network (ACR/SAA/SRTN) 2015”

En adultos con EA activa a pesar del tratamiento de primera línea con un anti-TNF, la guía recomienda condicionalmente un tratamiento con un segundo anti-TNF, de preferencia emplear un fármaco antirreumático de acción prolongada (evidencia de muy baja calidad; consenso: voto 100 % de acuerdo). Asimismo, la recomendación es a favor del uso de otro anti-TNF como segunda línea de preferencia un agente no biológico (evidencia de muy baja calidad; consenso voto 90 % de acuerdo). Esta recomendación habla concretamente de la no respuesta terapéutica del anti-TNF debido a la ineficacia del medicamento más no debido a la toxicidad (i.e.: intolerancia al medicamento). La recomendación se basó en datos de tres estudios observacionales (Lie et al., 2011, Cantini et al., 2006, Grintborg et al., 2013), los cuales

sugirieron que los pacientes que cambiaron a otro anti-TNF mejoraron en promedio en resultados clínicos importantes, aunque la mejoría a menudo fue menor que en las respuestas primarias. La calidad general de los tres estudios sobre los que se basa la recomendación fue baja, dado el riesgo de sesgo asociado a los estudios de diseño de registro u observacionales. A pesar de esto, el panel de expertos de la guía votó a favor en recomendar que después de la falla del primer anti-TNF, se puede cambiar a un anti-TNF diferente para la mayoría de los pacientes. Esta recomendación no es específica para el cambio de agente a adalimumab o infliximab, sino a cualquier anti-TNF en general.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 - TNF- alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non- radiographic axial spondyloarthritis

El objetivo de la ETS fue evaluar la eficacia del uso de agentes anti-TNF en el tratamiento de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica. El comité de NICE realizó una revisión sistemática de estudios que evaluaron el uso de anti-TNF de manera secuencial en el tratamiento de EA. La revisión sistemática identificó 24 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), de los cuales 20 fueron en espondilitis anquilosante: 4 ensayos de adalimumab y 5 para infliximab. Dichos ensayos sirvieron para la evaluación de la eficacia de los anti-TNF en primera línea.

Adicionalmente, el grupo evaluador de NICE evaluó 11 estudios de registro en una revisión sistemática adicional para la evaluación de la eficacia del tratamiento secuencial con anti-TNF. Los resultados del análisis de comparaciones indirectas mostraron que el 54 % de los pacientes (n=1436) respondieron al tratamiento con una primera línea con anti-TNF para el desenlace BASDAI50 a los 3 meses. La mediana del cambio para este desenlace fue -3.1 puntos a partir del puntaje basal. Adicionalmente, el 37 % (n=432) de ellos respondieron a un tratamiento de segunda línea con anti-TNF para el mismo desenlace BASDAI50 a los 3 meses, lo cual responde a nuestra pregunta PICO de interés. La mediana del cambio para este desenlace fue -2.0 puntos a partir del puntaje basal.

Basado en los resultados de esta ETS, NICE concluye que a pesar de la disminución de tasas de respuesta a medida que hay progreso a una siguiente línea de tratamiento, existe un potencial beneficio del uso secuencial de anti-TNF para el manejo de EA. El tratamiento secuencial (i.e. de segunda línea) con otro agente anti-TNF fue recomendable en pacientes que no toleran, no han respondido o que han perdido la respuesta al tratamiento con un primer anti-TNF (e.g., etanercept), aunque la evaluación se realizó con respecto a anti-TNF como grupo farmacológico más no se especifica adalimumab o infliximab.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Rudwaleit et al., 2010 – Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la efectividad y seguridad de adalimumab de 40 mg administrado cada dos semanas, para pacientes con EA o artritis psoriásica y tratamiento previo con infliximab (IFX) o etanercept (ETN). El objetivo de este estudio responde directamente a la población de pacientes de la pregunta PICO del presente dictamen. Los autores de este estudio, analizaron los datos de dos estudios observacionales de intervención con adalimumab: el estudio RHAPSODY (Rudwaleit et al., 2009) y el estudio STEREO (Van den Bosch et al., 2010). Ambos estudios fueron ensayos de un solo brazo con adalimumab. En ambos estudios, los pacientes recibieron adalimumab 40 mg subcutáneo cada 15 días adicionalmente a su tratamiento de base y fueron observados durante 12 semanas con un periodo opcional de extensión de 20 semanas.

Para el estudio RHAPSODY, los pacientes elegibles fueron adultos mayores de 18 años con EA según los criterios de Nueva York modificados para EA (Van der Linden et al., 1984) y una actividad de la enfermedad en la escala BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) mayor o igual a cuatro y falla a al menos un AINE. Para el estudio STEREO, se incluyeron a adultos mayores de 18 años, con EA diagnosticada por un reumatólogo, tres o más articulaciones hinchadas y tres o más articulaciones sensibles y falla a uno o más FARME. Se permitió el tratamiento previo con ETN o con IFX en ambos estudios, el que fue interrumpido antes del primer tratamiento con adalimumab. En pacientes con exposición previa a anti-TNF, se documentaron los motivos de la interrupción de IFX o ETN en cuatro categorías pre-especificadas: nunca logró respuesta (falta de respuesta), pérdida de respuesta inicial (pérdida de respuesta), efectos adversos (intolerancia) y otra (desconocida). Las respuestas no fueron mutuamente excluyentes.

Con respecto a los desenlaces, las evaluaciones de efectividad y seguridad se realizaron a las semanas 2, 6, 12 y 20. Las medidas de eficacia de adalimumab para pacientes con EA fueron definidas como: a) una mejora del $\geq 40\%$ en la evaluación de los criterios ASAS (*SpondyloArthritis International Society*), llamado también ASAS40, b) una mejora $\geq 50\%$ en el BASDAI, llamado también BASDAI50, y c) cambios en BASDAI y la escala funcional BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), medidos en una escala análoga visual del 0 al 10. Para el análisis de eficacia, se consideraron los datos hasta la semana 12 y se estratificaron los datos según el tratamiento previo recibido anti-TNF (IFX o ETN o ambos). Con respecto a la seguridad, en ambos ensayos, se recolectaron eventos adversos durante todo el

tratamiento de cada paciente y durante 70 días (cinco vidas medias en suero) después de la última inyección de adalimumab.

El análisis de este estudio fue sólo descriptivo calculando los recuentos y porcentajes de datos cualitativos y calculando promedios, desviaciones estándar, medianas, y primero y tercer cuartil (para estratos con $n < 50$, mínimo-máximo) para datos cuantitativos. Los resultados revelaron que las tasas de respuesta en la escala de ASAS40 fueron 59.3 % para pacientes sin tratamiento previo con anti-TNF y 37.7 % para pacientes con antecedentes de terapia anti-TNF. Para la escala BASDAI50 se observaron respuestas en 63.0 % de los pacientes con EA sin tratamiento previo y en 40.8 % tratamiento previo con anti-TNF. Así, a través de una regresión logística se evidenció que aquellos pacientes con terapia anti-TNF tenían una menor probabilidad de lograr una respuesta ASAS40 o BASDAI50. Dentro del grupo de los pacientes con tratamiento previo, hubo mayor respuesta ASAS40 en aquellos que fueron tratados con IFX ($n=66/150$; 44 %) que con ETN ($n=25/81$; 30.9 %). Asimismo, hubo mayor respuesta BASDAI50 en aquellos que fueron tratados con IFX ($n=75/156$; 48.1 %) previamente, que con ETN ($n=26/77$; 33.8 %). Se observó que la razón más frecuente de discontinuación del tratamiento fue por pérdida de respuesta e intolerancia. Para pacientes tratados previamente con ETN, la respuesta BASDAI50 en la semana 12 fueron de 33.3 % por pérdida de respuesta ($n = 33$), 33.3 % por intolerancia ($n = 12$) y 32 % por falta de respuesta ($n = 12$). El patrón para las tasas de respuesta de ASAS40 fue en general similar para pacientes con terapia ETN previa. Las tasas de respuesta ASAS40 en pacientes que suspendieron IFX mostraron respuestas BASDAI50 de 50.8 % por pérdida de respuesta, 38.9 % por intolerancia, y 27.3 % por falta de respuesta.

Entre las limitaciones más importantes de este estudio están las relacionadas con su naturaleza observacional y no comparativa. Así, no es posible atribuir la reducción del efecto visto en los pacientes ya tratados con anti-TNF al adalimumab puesto que no es un ensayo clínico aleatorizado comparado con placebo. A pesar de esta limitación, este es uno de los estudios que apoyan la recomendación ampliamente vista en las GPC y ETS donde se recomienda un segundo anti-TNF luego de intolerancia o resistencia a un primer anti-TNF. Futuros ensayos clínicos son necesarios para establecer con solidez, la secuencia de uso de medicamentos de mayor beneficio para este tipo de pacientes que inician ya el uso de biológicos para EA. En conclusión, este estudio sugiere que adalimumab podría ser una alternativa de segunda línea anti-TNF que podría significar un beneficio clínico para el paciente refractario a etanercept. Sin embargo, es importante enfatizar, que los datos analizados en este estudio, corresponden a la evaluación de dos estudios observacionales, sin un grupo de comparación, lo cual no permite atribuir con certeza los cambios observados al uso del medicamento. Este estudio proporciona evidencia de baja calidad que podría aproximarse a una realidad a ser comprobada a través de un ensayo clínico aleatorizado y controlado, además que es el único estudio que responde directamente a la pregunta PICO de interés enfocándose específicamente en adalimumab.

iv. ESTUDIOS DE REGISTRO

Lie et al., 2011 - Effectiveness of switching between TNF-inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register

El estudio descrito a continuación corresponde a una referencia bibliográfica que sustenta la recomendación a favor del cambio a una segunda línea de tratamiento con anti-TNF para la guía ACR/SAA/SRTN 2015 descrita en la sección anterior. Este fue un estudio de registro cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del cambio a un segundo anti-TNF en pacientes con EA previamente tratados con un anti-TNF que tuvieron una respuesta insuficiente al tratamiento o presentaron eventos adversos.

Los datos se extrajeron de un estudio multicéntrico observacional longitudinal en Noruega, el cual incluyó a 514 pacientes con EA que comenzaron el tratamiento con un anti-TNF, así como el tratamiento con un segundo anti-TNF en estos mismos pacientes. Se compararon los datos de eficacia y sobrevida a dos años de seguimiento entre los que cambiaron (*switchers*) a un segundo anti-TNF y los que no cambiaron (*non-switchers*). Como resultado, 77 pacientes cambiaron a un segundo anti-TNF mientras que 437 pacientes no cambiaron. Los pacientes que cambiaron a un segundo anti-TNF (*switchers*) fueron el 42 % (32/77) para etanercept, 53 % (41/77) para infliximab y 5 % (4/77) para adalimumab. Con respecto a los desenlaces relevantes para nuestra pregunta PICO de interés, de los pacientes *switchers* a un segundo anti-TNF, las tasas de respuesta a 3 meses para el desenlace BASDAI50 se lograron en 25 % de (6/63), para ASAS 20 (11/23) en un 47.8 %, y un 30.4 % (7/23) para la respuesta ASAS40.

En conclusión, estos resultados sugieren que el cambio de un agente anti-TNF a otro en una segunda línea de tratamiento produce una respuesta, aunque el efecto es menor que en los pacientes sin tratamiento previo. Según los resultados de pacientes que cambiaron a un segundo anti-TNF, infliximab fue el anti-TNF empleado por la mayoría de los pacientes (53 %), a diferencia de adalimumab (5 %). Es importante recalcar que el diseño de este estudio de baja calidad ya que se trata de un estudio de registro de tipo observacional y está sujeto a un alto riesgo de sesgo, por lo que sus resultados deben ser interpretados con cautela. La naturaleza de un estudio observacional, y la ausencia de un grupo de comparación, no permiten atribuir con certeza los cambios observados al uso del medicamento. Sin embargo, proporciona evidencia de baja calidad que podría aproximarse a una realidad a ser comprobada a través de un ensayo clínico aleatorizado y controlado.

Glintborg et al., 2013 – Clinical response, Clinical response, drug survival and predictors there of in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry

Este estudio fue extraído de las referencias que realizan las recomendaciones de la guía ACR/SAA/SRTN. Asimismo, fue considerado como parte de la evidencia del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 088-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, en el que se ha evaluado la eficacia y seguridad de adalimumab en tercera línea en pacientes con EA. Se extrajo la descripción de este estudio de dicho dictamen, y se analizó según la población de nuestra pregunta PICO.

El estudio de Glintborg et al., reporta los resultados de un estudio de registro en Dinamarca entre el 2000 y el 2011 (DANBIO). Se evaluó a pacientes que hayan usado agentes anti-TNF en el tratamiento de EA, la frecuencia del cambio a otro anti-TNF, así como los motivos de cambio de anti-TNF, respuesta al tratamiento, y sobrevida del uso del fármaco. Se registraron los datos de 2039 pacientes con EA, aunque el artículo no especifica los criterios empleados en el diagnóstico de la condición. Se evaluó la actividad de la enfermedad utilizando los índices BASDAI, BASFI y BASMI. Se midieron también los niveles de proteína C reactiva, la sensación de dolor (VAS) y se registraron los puntajes de fatiga y globales. El estudio tiene una limitación al no contar con una evaluación específica de calidad de vida.

Los datos fueron recolectados al inicio del estudio, a los 3 meses y a los 6 meses. No se llevó a cabo la imputación de datos ni el reporte de pacientes perdidos en el seguimiento. Es posible entonces que las pérdidas estén relacionadas a algún factor asociado a los desenlaces de interés, introduciendo un sesgo en los resultados. De los desenlaces de interés, se consideró el tiempo del paciente en tratamiento como desenlace principal. La respuesta al tratamiento (para cada línea respectivamente) corresponden al uso de un primer, segundo y tercer anti-TNF, y se definió como la reducción en BASDAI de por lo menos 50 % y se clasificó como respondedores a aquellos que mantuvieron la respuesta al tratamiento en las mediciones del 3 y 6 mes, en comparación con los niveles basales.

Dentro del grupo de pacientes que cambió de agente anti-TNF, las diferencias entre las mediciones al 6 mes de tratamiento y al inicio del tratamiento para proteína C reactiva (PCR), BASDAI y VAS global, fueron similares en las 3 líneas de tratamiento ($p < 0.05$ para todas). En el caso de BASDAI, el puntaje disminuyó de una mediana de 64 (RIQ: 48-79) al inicio a una de 51 (RIQ: 36-67) a los 3 meses ($p = 0.002$) y de 52 (RIQ: 28-63) a los 6 meses ($p = 0.001$) siendo ambas diferencias con el valor basal estadísticamente significativas. La proporción de pacientes respondedores (en términos BASDAI) a los 6 meses fue disminuyendo con los cambios de agente. Así, con la primera línea de tratamiento 54 % presentaron respuesta, 37 % con la segunda

línea y 30 % con la tercera línea. Cabe mencionar que la sobrevida del uso del fármaco fue menor luego del cambio de agente anti-TNF ($p < 0.001$).

Al tratarse de un estudio de cohorte, la primera limitación del mismo está relacionada a las implicancias de su diseño. Así, su naturaleza observacional, en ausencia de grupo control, no permite atribuir el efecto observado únicamente al uso del medicamento. Asimismo, por el diseño del estudio, no es posible controlar potenciales sesgos.

V. DISCUSIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática inflamatoria crónica, en la cual se produce un daño progresivo e irreversible de las articulaciones sacroilíacas en el paciente. Los tratamientos farmacológicos para el manejo de esta enfermedad, tienen como objetivo detener el progreso de la misma y mantener sostenidamente al paciente en remisión clínica. Esto se traduce en una mejora de la actividad física, disminución del dolor y de la inflamación y por ende de la calidad de vida del paciente. Dada la historia natural de los pacientes con enfermedades crónicas inflamatorias en la cual se presentan fallas primarias³ y secundarias⁴, es importante disponer de varias alternativas terapéuticas para el manejo de la misma.

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta como única opción de tratamiento anti-TNF a etanercept para el tratamiento de EA tras la falla a los FARME de primera línea. En el caso de falla terapéutica o intolerancia a un primer anti-TNF, no se cuenta con otras alternativas del mismo grupo farmacológico para uso subsecuente, como lo recomiendan en las guías de práctica clínica internacionales. Es así que frente a la ausencia de alternativas de tratamiento disponibles en EsSalud para los pacientes que requieren un segundo anti-TNF tras falla a etanercept, se contrastan los datos de eficacia y seguridad de un anti-TNF adalimumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, frente a un anti-TNF infliximab disponible en la institución, pero aprobado para otras condiciones inflamatorias crónicas. Cabe mencionar, que anteriormente adalimumab ha sido aprobado por el IETSI para su uso en pacientes con EA y falla previa a dos líneas anti-TNF etanercept e infliximab mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 088-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.

Los elaboradores de las GPC identificadas (ASAS-EULAR y ACR/SAA/SRTN) emitieron recomendaciones favorables acerca del cambio a un segundo anti-TNF tras la falla o intolerancia a un primer medicamento del mismo grupo farmacológico. Cabe mencionar que las recomendaciones no son específicas para el cambio de agente a adalimumab o infliximab, sino a cualquier anti-TNF en general. Específicamente, la guía ACR/SAA/RTN referenció tres estudios observacionales (Lie et al., 2011, Cantini et al., 2006, Glintborg et al., 2013) para realizar su recomendación, de cambiar a otro anti-TNF en caso de presentar falla al tratamiento con etanercept.

Seguidamente, la ETS de NICE no encontró ensayos clínicos aleatorizados controlados que hayan evaluado el beneficio del uso de un anti-TNF tras una falla a un primer anti-TNF (llamado uso secuencial), por lo que todas las conclusiones de NICE están basadas en estudios observacionales y de registro que no fueron referenciados.

³ Falla terapéutica desde el inicio del tratamiento; el paciente nunca presentó ningún tipo de respuesta.

⁴ Presentación de respuesta inicial a un medicamento para luego disminuir su respuesta o perderla por completo.

Al no encontrar ensayos clínicos que hayan comparado directamente (*head-to-head*) los efectos de adalimumab con infliximab en pacientes con respuesta inadecuada a etanercept, se consideró evaluar la evidencia proveniente de estudios de menor calidad metodológica como estudios observacionales y de registro. Así, la búsqueda sistemática de estudios primarios, identificó un estudio observacional (Rudwaleit et al., 2010, referenciado también en una GPC), el cual sugiere que existe un beneficio en el cambio (*switching*) de un anti-TNF hacia otro, específicamente a favor de adalimumab. Finalmente, dos estudios de registro (Glintborg et al., 2013 y Liu et al., 2016) también presentaron resultados de efectos favorables para el cambio de tratamiento de un anti-TNF hacia otro, tras la falla terapéutica al primer anti-TNF. Los resultados del estudio de Liu et al., sugieren que de los pacientes que cambiaron a un segundo anti-TNF, infliximab fue el anti-TNF empleado por la mayoría de los pacientes (53 %), a diferencia de adalimumab (5 %). El estudio de Glintborg et al., no fue específico en concluir acerca del uso particular de adalimumab o infliximab en preferencia de otros anti-TNF como alternativa tras una falla o intolerancia al primer anti-TNF.

Por un lado, con respecto a la validez de los resultados expuestos por los estudios observacionales y de registro, se debe mencionar primero que este tipo de estudios cuenta con una limitación importante al momento de la interpretación de sus resultados, ya que su diseño observacional, sin grupo de comparación, no permite atribuir con certeza los cambios observados al uso del medicamento. Por otro lado, se debe considerar que, dado que no se han encontrado ensayos clínicos de mejor diseño, estos estudios son la única evidencia que, aunque de baja calidad, podría aproximarse a una realidad a ser comprobada.

Cabe mencionar que tanto adalimumab como infliximab cuentan cada uno con un ensayo frente a placebo (i.e. estudios ATLAS de adalimumab y ASSERT de infliximab), los cuales sirvieron para obtener la autorización comercial por la FDA y la EMA a ambos medicamentos respectivamente. En estos ensayos, tanto adalimumab como infliximab han sido estudiados en pacientes sin tratamiento previo con anti-TNF, ciclosporina, azatioprina, corticoesteroide o FARME, por lo que sus resultados no reflejan los efectos de los anti-TNF pacientes que hayan pasado por líneas previas con terapias convencionales, FARME y un primer anti-TNF como lo es nuestra población de interés. En la actualidad, no es posible establecer una jerarquía preferencial dentro de los medicamentos biológicos anti-TNF en vista de la ausencia de datos comparativos de eficacia y/o tolerancia. Por lo tanto, la posición de recomendación en las GPC de adalimumab es la misma que infliximab en el grupo anti-TNF.

A la fecha, no se han identificado estudios de tipo ECA que tengan como objetivo evaluar el uso de un segundo agente anti-TNF en pacientes que hayan presentado falla o intolerancia al tratamiento previo con etanercept. Puntualmente, no se ha encontrado evidencia que sustente que el anti-TNF adalimumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, sea superior a un anti-TNF disponible en el petitorio, pero aprobado para otras condiciones inflamatorias crónicas y además autorizado por la FDA y EMA para EA. Tampoco se cuenta con evidencia de buena

calidad que permita determinar la eficacia relativa entre los diversos agentes anti-TNF en la población de interés. Por lo tanto, no existe información que favorezca el uso de adalimumab sobre el infliximab. Así, ambos pueden ser recomendados indistintamente en general. Ante este contexto clínico, cobra relevancia el costo anual del tratamiento de EA con cada producto farmacéutico, siendo el costo anual de S/ 50,621.52 con adalimumab y de S/ 29,709.00 con infliximab, por lo que, el perfil de costo-oportunidad favorece a infliximab para ser elegido por EsSalud para la condición clínica de nuestra PICO.

Además, se suma que en la institución se cuenta con una amplia experiencia de uso clínico de infliximab, por los especialistas, en otras condiciones inflamatorias crónicas incluyendo enfermedades reumatológicas. Así su uso aprobado en el petitorio actualmente es para artritis reumatoide refractaria, psoriasis severa refractaria, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn refractaria. Esta experiencia favorece el uso de infliximab como una alternativa terapéutica ya existente en la institución, dado su buen perfil de eficacia y tolerancia aceptable.

VI. CONCLUSIONES

- Las GPC identificadas (ASAS-EULAR 2016 y ACR/SAA/SRTN 2015) emitieron recomendaciones favorables acerca del cambio a un segundo anti-TNF tras la falla o intolerancia a un primer medicamento de la misma familia. Sin embargo, a la fecha, no se han identificado estudios de tipo ECA que tengan como objetivo evaluar el uso de un segundo agente anti-TNF en pacientes que hayan presentado falla o intolerancia al tratamiento previo con etanercept, y que respalden las recomendaciones de las GPC.
- En cuanto a la ETS realizada por NICE, esta no encontró ensayos clínicos aleatorizados controlados que hayan evaluado el beneficio del uso de un anti-TNF tras una falla a un primer anti-TNF (llamado uso secuencial), por lo que todas las conclusiones de NICE están basadas en estudios observacionales y de registro que no fueron referenciados.
- De los estudios observacionales identificados, el estudio de Rudwaleit et al., 2010 realizó una evaluación específica para adalimumab como segundo agente anti-TNF tras la respuesta inadecuada a etanercept o infliximab. Los otros dos estudios de registro fueron inespecíficos acerca del uso particular de adalimumab o infliximab en preferencia de otros anti-TNF como alternativa de segunda línea tras falla o intolerancia al primer anti-TNF. Sin embargo, los tres estudios mencionados fueron consistentes en proveer resultados que sugieren un beneficio para el paciente que cambia a otro anti-TNF tras falla o intolerancia a un primer fármaco de la misma familia (e.g., etanercept).
- Es importante mencionar que los estudios observacionales cuentan con limitaciones metodológicas que hacen que sus resultados sean difícilmente interpretables. Su diseño sin un grupo de comparación, no permite atribuir con certeza los cambios observados únicamente al uso del medicamento. Sin embargo, es necesario considerar que, dado que no se han encontrado ensayos clínicos de mejor diseño, estos estudios son la única evidencia que, aunque de baja calidad, podría aproximarse a una realidad a ser comprobada a través de un ensayo clínico aleatorizado y controlado.
- Los estudios identificados presentan problemas relacionados con las características del diseño, las definiciones de respuesta al tratamiento, los tiempos de evaluación y perfil de eficacia a largo plazo. Adalimumab solo ha sido estudiado en un ensayo clínico con pacientes naïfs a tratamientos con anti-TNF en comparación con placebo (estudio ATLAS), por lo que su posición de recomendación es la misma que infliximab en el grupo de anti-TNF. En la actualidad, no es posible establecer una jerarquía preferencial dentro de los

medicamentos biológicos anti-TNF en vista de la ausencia de datos comparativos de eficacia y/o tolerancia.

- Por consiguiente, no se ha encontrado evidencia directa proveniente de ensayos clínicos comparativos que sustente que la tecnología propuesta, adalimumab, sea superior a un anti-TNF disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud indicado en otras condiciones inflamatorias crónicas (infiximab). Así, siendo que no se pueden proclamar diferencias en cuanto al beneficio clínico neto entre ambos medicamentos, el costo de infiximab actual hace que tenga un mejor perfil de costo-oportunidad que adalimumab. Además, cabe recordar que, adalimumab ya ha sido aprobado como tratamiento luego de falla a dos anti-TNF (etanercept e infiximab) mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 088-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de infiximab en pacientes con espondilitis anquilosante activa refractaria o intolerante a etanercept. Asimismo, el IETSI no aprueba el uso de adalimumab en pacientes con espondilitis anquilosante activa refractaria o intolerante a etanercept. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años, según lo establecido en el Anexo N.º 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII.

RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con infliximab y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos que reportar por paciente (según Anexo N.º1):

1. Eficacia evaluada mediante clinimetría BASDAI o BASFI según corresponda.
2. Reporte de farmacia de uso de infliximab
3. Formatos de sospecha de eventos adversos (hojas amarillas)
4. Valores de parámetros inflamatorios (PCR o VSG)
5. Resultados de Hemogramas

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Cantini, F., Niccoli, L., Benucci, M., Chindamo, D., Nannini, C., & Olivieri, I. (Octubre de 2006). Switching from infliximab to once-weekly administration of 50mg etanercept in resistant o intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis & Rheumatism*, 55(5), págs. 812-816.

European Medicines Agency (EMA). (s.f.). *ANNEX I - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS*. Obtenido de Remicade: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf

Food and Drug Administration (FDA). (2008). *Highlights of prescribing Information*. Obtenido de HUMIRA : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/125057s0110lbl.pdf

Food and Drug Administration (FDA). (Noviembre de 2013). *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION*. Obtenido de REMICADE: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103772s5359lbl.pdf

Glintborg, B., Ostergaard, M., Krogh, N. S., Tarp, U., Manilo, N., Loft, A. G., . . . Hetland, M. L. (Julio de 2013). Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Annals of Rheumatic Diseases*, 72(7), págs. 1149-1155.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (Diciembre de 2016). *Subdirección de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías*. Obtenido de Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°088-SDEPFyOTS-IETSI-2016. Eficacia y Seguridad de adalimumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante en pacientes con falla a tratamiento con dos anti-TNFs: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_088_SDEPFYOTS_DETS.pdf

Lie, E., van der Heijde, D., & Uhling, T. (2011). Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Annals of Rheumatic Diseases*, 70, págs. 157-163.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (01 de Febrero de 2016). *TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis*. Obtenido de Technology appraisal guidance [TA383]: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta383>

Rudwaleit, M., Claudepierre, P., Wordsworth, P., Cortina, E. L., Sieper, J., Kron, M., . . . Hary, S. (2009). Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*, 36, págs. 801-808.

Van den Bosch, F., Manger, B., Goupille, P., McHugh, N., Rodevand, E., Holck, P., . . . Kupper, H. (2010). Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis (PsA) and predictors of good clinical responses for arthritis, skin, and nail lesions. *Annals of Rheumatic Diseases*, 69, págs. 394-399.

van der Heijde, D., Ramiro, S., Landwe, R., Baraliakos, X., Van den Bosch, F., Sepriano, A., . . . Braun, J. (2017). 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of Rheumatic Disease*, 76, págs. 978-991.

van der Linden, S., Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis & Rheumatology*, 27, págs. 361-368.

Ward, M. M., Deodhar, A., Akl, E., Lui, A., Ermann, J., Gensler, L., . . . Reveille, J. D. (Febrero de 2016). American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 68(2), págs. 282-298.

IX. ANEXO

ANEXO N.º 1: CONDICIONES DE USO

La persona a ser considerada para recibir el esquema de infliximab, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, con el Anexo N° 07 de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**).

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa refractaria o intolerante a etanercept.
Grupo Etario	Mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente.	9 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de espondilitis anquilosante activa (según criterios BASDAI^a). 2. Falla al tratamiento con etanercept (refractariedad*) presentando documentación de historia clínica que respalde el diagnóstico, o intolerancia al tratamiento con etanercept (reportado en la hoja amarilla de eventos adversos). <p>*refractariedad: no se logró respuesta BASDAI, y en el BASFIb y en uno de los reactantes de fase aguda (PCRc o VSGd) luego de 3 meses de tratamiento.</p>
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.	<ol style="list-style-type: none"> 1. BASDAI de la última evaluación previa al inicio de tratamiento con etanercept, y última evaluación de BASDAI que debe estar dentro de los 30 días previos a la solicitud del medicamento. 2. Mediciones de PCR o VSG de los últimos 30 días 3. Hemograma de los últimos 30 días. 4. Documentación de sospecha de reacciones adversas a etanercept (si fuera el caso). 5. Reporte de farmacia de uso de etanercept.

<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eficacia evaluada mediante clinimetria BASDAI o BASFI**** según corresponda. 2. Reporte de farmacia de uso de infliximab. 3. Formatos de sospecha de eventos adversos (hojas amarillas). 4. Valores de parámetros inflamatorios (PCR o VSG) 5. Resultados de Hemogramas.
<p>Criterios de suspensión del tratamiento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sospecha de reacción adversa seria 2. Refratariedad a infliximab luego de 6 meses

Nota: El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de reumatología de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutiva acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

^a BASDAI: (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)- índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath, ^b BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*)- índice funcional de la espondilitis anquilosante de Bath, ^c PCR: proteína C reactiva, ^d VSG: velocidad de sedimentación globular.