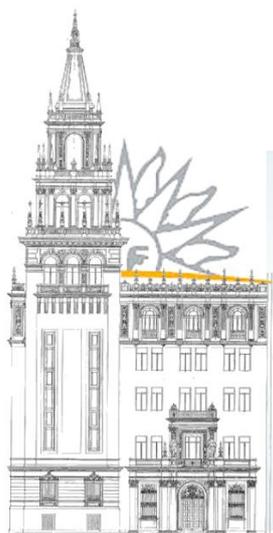


**Mayo 2012**

**Comparaciones Indirectas de Rituximab y Tocilizumab versus Adalimumab, Etanercept e Infiximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.**



DIVISIÓN EVALUACIÓN SANITARIA  
DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
URUGUAY

**E**VALUACIÓN  
**T**ECNOLOGÍAS  
**S**ANITARIAS

**Informes Públicos**

**IP-09-011-005**

**IP-09-011-006**



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - [des@msp.gub.uy](mailto:des@msp.gub.uy)

El siguiente informe se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud con el fin de evaluar la incorporación de **Tocilizumab (Actemra®)** y **Rituximab (Mabthera®)** para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

**Declaración de conflictos de interés.** Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a [des@msp.gub.uy](mailto:des@msp.gub.uy).

**Autor:** Nicolás González Vacarezza  
**Supervisión Científica:** Alicia Alemán  
**Revisión Clínica:** Graciela González<sup>1</sup>  
**Coordinación General:** Ana Pérez Galán  
**Edición del documento:** Lucía M. Mussio

Este documento incluye la evidencia publicada hasta la fecha de revisión indicada para cada fármaco. Eventualmente, investigaciones publicadas con posterioridad pueden modificar las conclusiones de este informe.

**Derechos de autor ©.** Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

---

<sup>1</sup> Ex Profesora Titular de la Cátedra de Reumatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República.



### Tabla de contenido

<i>Tabla de contenido</i> .....	3
<i>Resumen</i> .....	4
<i>Introducción</i> .....	8
Descripción de las tecnologías en evaluación.....	10
<i>Objetivos</i> .....	11
Objetivo principal.....	11
Objetivos específicos.....	11
<i>Metodología</i> .....	12
Revisión sistemática .....	12
Análisis estadístico .....	14
<i>Resultados</i> .....	15
Ensayos clínicos incluidos.....	15
Resultados de eficacia – Comparaciones directas .....	24
Resultados de eficacia – Comparaciones indirectas .....	40
Resultados de seguridad .....	43
<i>Discusión</i> .....	44
Resultados de Seguridad y Eficacia – Comparaciones indirectas en pacientes no respondedores a MTX u otros FARMES (2 <sup>da</sup> línea de tratamiento).....	44
Resultados de Seguridad y Eficacia – Comparaciones directas e indirectas en pacientes no respondedores a al menos un anti-TNF $\alpha$ (3 <sup>era</sup> línea de tratamiento). .....	46
Consideraciones fármaco - económicas.....	46
<i>Conclusión</i> .....	48
Resultados de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.....	49
<i>Bibliografía</i> .....	51



## EFICACIA y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDEA CON MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.

### Resumen

**Introducción.** La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, la cual puede resultar en discapacidades severas en pacientes no tratados adecuadamente. La prevalencia de la enfermedad es de aproximadamente 0,50% a 1,0% en poblaciones caucásicas.

La primera línea tratamiento farmacológico consta de la administración de analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoides y fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Los FARMEs son los fármacos que efectivamente intervienen en el curso de la enfermedad, siendo el Metotrexate el fármaco de primera elección. Los FARMEs biológicos son un grupo de fármacos de desarrollo más reciente, los cuales generalmente constituyen una segunda línea de tratamiento en pacientes no respondedores a FARMEs de primera línea o clásicos, pacientes con intolerancia a los FARMEs clásicos, pacientes con AR de mal pronóstico inicial o pacientes con contraindicación formal a los FARMEs clásicos. En Uruguay los pacientes no respondedores al tratamiento de primera línea, pueden acceder a la farmacoterapia con Adalimumab (Humira®), Etanercept (Enbrel®) e Infliximab (Remicade®) financiado por el Fondo Nacional de Recursos.

Tocilizumab (Actemra®) y Rituximab (Mabthera®) son medicamentos biotecnológicos que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de pacientes no respondedores a la primera línea de tratamiento y en pacientes no respondedores al menos a un anti-TNF $\alpha$ .

**Objetivos.** Asesorar sobre la eficacia y seguridad de Tocilizumab (Actemra®) y Rituximab (Mabthera®) para el tratamiento de la AR, para su posible inclusión en el Formulario Terapéutico de Medicamentos.

**Métodos.** Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs), ensayos clínicos controlados (ECCs) y revisiones sistemáticas (RSs). Posteriormente se realizaron meta-análisis de las principales variables de eficacia y seguridad para los 5 medicamentos incluidos en este informe (Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Rituximab y Tocilizumab). Debido a que no existen ensayos clínicos que comparen cabeza a cabeza dichos medicamentos, se realizaron comparaciones indirectas. Todas las publicaciones fueron estudiadas y su calidad evaluada.



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Resultados.** En **pacientes no respondedores a primera línea de tratamiento**, Tocilizumab presenta una ventaja en el ACR70<sup>2</sup> a 6 meses de tratamiento con respecto a Infliximab (RR: 2,42 – IC95% [1,36-4,34]), diferencia que deja de ser significativa al año. Rituximab presenta resultados desfavorables para ACR50 y ACR70 a 6 meses con respecto a Etanercept (RR: 0,475 -IC95% [0,253-0,892]; RR: 0,231 - IC95% [0,0590-0,902], respectivamente). **En pacientes no respondedores a al menos un anti-TNF $\alpha$** , los resultados muestran una ventaja para Tocilizumab en los pacientes que logran una respuesta ACR20 a 6 meses de tratamiento con respecto a Rituximab (RR: 1,79 – IC95% [1,01-3,18]).

En cuanto a **seguridad**, Etanercept se encuentra asociado a una menor frecuencia de abandono del tratamiento debido a efectos adversos comparado con Infliximab (OR = 0,63; IC95% = [0,41-0,95]). Esta diferencia no fue verificada para Rituximab y Tocilizumab.

**Discusión.** Considerando el perfil de seguridad menos favorable que presenta Infliximab con respecto a Etanercept, sumado a la vía de administración menos ventajosa (intravenoso y subcutáneo, respectivamente) es posible inferir que es una alternativa terapéutica menos favorable. Tocilizumab muestra una ventaja terapéutica respecto a Infliximab en **pacientes no respondedores a primera línea de tratamiento**, dado que presenta un mejor perfil de seguridad en cuanto a los abandonos de tratamiento debido a efectos adversos y una mayor proporción de pacientes que logran una respuesta ACR70. Sin embargo, Tocilizumab no demostró diferencias significativas en cuanto a seguridad y eficacia respecto a Adalimumab y Etanercept, teniendo una vía de administración menos favorable (intravenosa versus subcutánea). Rituximab resultó en respuestas ACR50 y 70 inferiores a Etanercept en pacientes no respondedores a primera línea de tratamiento, por lo que no aportaría un beneficio terapéutico adicional respecto a los tratamientos disponibles.

En **pacientes no respondedores a al menos un anti-TNF $\alpha$** , Tocilizumab mostró ser más eficaz que Rituximab considerando la variable ACR20 a 6 meses de tratamiento, no habiendo diferencias en seguridad.

**Conclusiones.** En cuanto a lo que respecta a la evaluación de eficacia, seguridad y vía de administración de los 5 medicamentos incluidos en este informe, se sugiere la siguiente cobertura: **1) Tratamiento de pacientes no respondedores a Metotrexate u otro FARME (2<sup>da</sup> línea de tratamiento):** Adalimumab y Etanercept. **2) Tratamiento de pacientes no respondedores o intolerantes a al menos 1 anti-TNF $\alpha$  (3<sup>era</sup> línea de tratamiento):** Tocilizumab (una evaluación costo-efectividad de dicho producto esta en proceso). **3) Tratamiento de pacientes no respondedores o intolerantes al tratamiento con Tocilizumab, o tengan contraindicado el uso de los otros FARMES biológicos (4<sup>ta</sup> línea de tratamiento):** Rituximab. La inclusión de Rituximab y Tocilizumab requieren una evaluación costo-efectividad antes de considerar su inclusión en el FTM.

<sup>2</sup> ACR20/50/70. Mejoría de al menos 20/50/70% en el número de articulaciones con dolor e inflamadas y una mejora de al menos 50% en 3 de las siguientes variables: evaluación global de la enfermedad por el paciente, evaluación global de la enfermedad por el médico, evaluación del dolor, evaluación de la capacidad funcional del paciente (HAQ score) y reactivos de la fase aguda.



## EFFICACY AND SAFETY OF THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH BIOLOGICAL DRUGS.

### Abstract

**Introduction.** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease, which can result in severe disability in patients without proper treatment. The prevalence of the disease is about 0.50% to 1.0% in Caucasian population.

First line drug therapy consists of administering non-steroidal anti-inflammatory analgesic drugs (NSAIDs), corticosteroids and disease modifying drugs (DMARDs). DMARDs are drugs that effectively interfere in the course of the condition. Methotrexate is at present the most used drug. Biological DMARDs are a group of more recently developed drugs, which generally constitute a second line treatment in patients not responding to first-line or classical DMARDs, patients with intolerance to classical DMARDs, patients with RA with initial poor prognosis or patients with contraindication to classical DMARDs. In Uruguay, patients not responding to first-line treatment have access to Adalimumab (Humira<sup>®</sup>), Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) and infliximab (Remicade<sup>®</sup>), all of them funded by the National Resources Fund.

Both Tocilizumab (Actemra<sup>®</sup>) and Rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) are biological drugs which have proven to be effective in the treatment of patients not responding to first-line treatment and of patients not responding to at least one anti-TNF.

**Objectives.** To assess efficacy and safety of Tocilizumab (Actemra<sup>®</sup>) and of Rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) for the treatment of RA, for its possible inclusion in the Uruguayan National Formulary.

**Methodology.** A search in the scientific literature for randomized clinical trials (RCTs), controlled clinical trials (CCTs) and systematic reviews (SRs) was performed. To follow, a meta-analysis of the main efficacy and safety variables for 5 drugs (Adalimumab, Infliximab, etanercept, rituximab and tocilizumab) was carried out. Because there are no clinical trials comparing directly these drugs, indirect comparisons were made. All publications were studied and its quality assessed.

**Results.** Tocilizumab showed an advantage in the ACR70 at 6 months of treatment in comparison to infliximab (RR: 2.42 - 95% [1.36 to 4.34]), in patients not responding to first line of treatment, a difference which was not longer significant after one year. Rituximab showed unfavourable results for ACR50 and ACR70 at 6 months compared to Etanercept (RR 0.475, 95% CI [0.253 to 0.892], RR: 0.231 - 95% [0.0590 to 0.902], respectively). In patients not responding to at least one anti-TNF, results showed an advantage in favour of Tocilizumab in patients achieving an ACR20 response at 6 months of treatment when compared to Rituximab (RR: 1.79 - 95% [1.01 - 3.18]).

As for safety, Etanercept is associated with lower rates of treatment discontinuation due to adverse effects compared to infliximab (OR = 0.63, 95% CI = [0.41 to 0.95]). There was no significant difference for Rituximab and Tocilizumab.



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Discussion.** Considering the less favourable safety profile of Infliximab compared to Etanercept, together with a less advantageous route of administration (intravenous and subcutaneous, respectively) it is possible to infer that this drug is a less favourable therapeutic alternative. Tocilizumab shows a therapeutic advantage over Infliximab in patients not responding to first line of treatment, having a better safety profile in terms of discontinuation due to adverse events and a greater proportion of patients achieving an ACR70 response. However, Tocilizumab demonstrated no significant difference in safety and efficacy in comparison with Adalimumab and Etanercept, with a less favourable route of administration (subcutaneous versus intravenous). Rituximab resulted in ACR50 and ACR70 responses below Etanercept in patients not responding to first line of treatment, not showing an additional benefit over existing therapies. In patients not responding to at least one anti-TNF, Tocilizumab proved to be more effective than Rituximab considering the variable ACR20 at 6 months; no safety differences were found.

**Conclusions.** As for the assessment of efficacy, safety and route of administration of the 5 drugs included in this report, the following conclusions can be reached: 1) Treatment of non-responders to Methotrexate or other DMARDs (2nd line treatments): use Adalimumab and Etanercept. 2) Treatment of non-responding or intolerant patients to at least 1 anti-TNF $\alpha$  (3rd line treatment): use Tocilizumab. 3) Treatment of non-responders or intolerant to treatment with Tocilizumab, or who have contraindications to the use of biological DMARDs other (4th line treatment): use Rituximab. The inclusion of this drug in the Uruguayan National Formulary requires a previous cost-effectiveness evaluation.



### Introducción

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad reumática inflamatoria crónica, la cual puede resultar en discapacidades severas en pacientes no tratados adecuadamente. Los pacientes diagnosticados con AR presentan una tasa de mortalidad aumentada respecto a la población general, teniendo además una expectativa de vida de 3 a 10 años inferior (Carmona L, 2010). Si bien los factores genéticos tienen un papel relevante en el riesgo de contraer esta patología, otros factores permanecen aún sin determinar. En cuanto a factores de riesgo ambientales, el tabaquismo es identificado como el más relevante (de Vries RR, 2011).

La prevalencia de la enfermedad es de 0,50% y 0,46% en España e Italia respectivamente (Carmona L, 2001) (Salaffi F, 2005). En otras poblaciones caucásicas la prevalencia no supera el 1,0%, reportándose excepcionalmente valores más altos en poblaciones de otros orígenes (Silman AJ, 2002). La tasa de incidencia anual es de 20-50 casos cada 100.000 habitantes en Estados Unidos y países nórdicos europeos. En España, la incidencia parece tener valores menores, teniendo una tasa de 8,3 casos cada 100.000 personas.

Hasta el momento no se han publicado estudios epidemiológicos para AR en la población de nuestro país. Sin embargo, una encuesta realizada a médicos reumatólogos a nivel nacional de calidad metodológica no especificada, mostró una prevalencia aproximada de 1,0-1,5% (SUR, 2007). No obstante, podría considerarse que la prevalencia de la AR en Uruguay tiene valores similares a los reportados para España e Italia.

El tratamiento de la AR en nuestro país, se encuentra consensuado en una Guía elaborada por un Grupo de Trabajo de la Sociedad Uruguaya de Reumatología (SUR, 2007), la cual considera los criterios elaborados por la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología y Grupo Latino Americano de Estudio de Artritis Reumatoidea (Massardo L, 2009).

La guía nacional indica como primera línea de terapia la combinación de tratamientos no farmacológico y farmacológico. El no farmacológico consta de intervenciones en hábitos de vida del paciente, como la dieta, actividad física adecuada, abandono de hábitos no saludables, etc. El tratamiento farmacológico consta de la administración de analgésicos anti-inflamatorios no esteroideo (AINEs), corticoides y fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Los AINEs si bien no alteran el curso de la enfermedad ni previenen el daño articular, son eficaces en la reducción de la inflamación y el dolor.

Los glucocorticoides administrados vía oral, intramuscular o intra-articular, por ser potentes anti-inflamatorios son eficaces en controlar los síntomas inflamatorios y la capacidad funcional, incluso disminuyendo la evolución de las lesiones radiológicas, siendo esta última característica la que permite clasificarlos como FARMEs. Sin embargo, las reacciones adversas pueden ocasionar una reducción de la dosis o la interrupción de su administración, por lo que



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

generalmente pueden utilizarse como puente mientras comienzan a tener efecto el tratamiento con FARMES.

Los FARMES son los fármacos que efectivamente intervienen en el curso de la enfermedad, logrando para una proporción significativa de pacientes una reducción a niveles bajos de actividad de la patología o incluso la remisión. El Metotrexate es el fármaco de primera elección, debido a su reconocida eficacia y bajo costo.

Cuando se constata ineficacia al tratamiento a dosis plena durante 6 meses, se recomienda la adición de otro FARME o cambiar el fármaco. Los otros FARMES especificados en la guía son Leflunomida, Sulfasalazina, Sales de Oro, Azatioprina, Ciclosporina, Sulfato de Cloroquina y Sulfato de Hidroxicloroquina. Sin embargo, en la sección “Recomendaciones Terapéuticas” de la guía nacional se especifica únicamente el uso de Hidroxicloroquina, Sulfasalazina y Leflunomida como FARMES sustitutos o combinados al Metotrexate.

Los FARMES biológicos son un grupo de fármacos de desarrollo más reciente, los cuales son producidos por biotecnología. La guía nacional indica el uso de estos medicamentos en las siguientes situaciones: i) pacientes no respondedores a FARMES tradicionales, definidos como aquellos pacientes que no han respondido al tratamiento durante un periodo de 3 a 6 meses, habiendo alcanzado dosis plenas de Metotrexate o no respondedores a combinaciones de FARMES tradicionales; ii) pacientes con intolerancia a los FARMES clásicos; iii) pacientes con AR de mal pronóstico inicial o iv) pacientes con contraindicación formal a los FARMES clásicos (SUR, 2007).

Lo especificado por la guía de la Sociedad Uruguaya de Reumatología, no difiere significativamente de las guías de la American College of Rheumatology (Saag KG, 2008), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009) y The European League Against Rheumatism (Smolen JS, 2010).

En Uruguay los pacientes no respondedores al tratamiento de primera línea, pueden acceder a la farmacoterapia con Adalimumab (Humira®), Etanercept (Enbrel®) e Infliximab (Remicade®) financiado por el Fondo Nacional de Recursos, siendo estos fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF $\alpha$ ) y por lo tanto compartiendo el mismo mecanismo de acción (FNR, 2010).

Rituximab (Mabthera®) fue registrado en Uruguay en el año 2010 con la siguiente indicación de uso en artritis reumatoidea: “En asociación con Metotrexato esta indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea que no hayan respondido adecuadamente a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TFN) o no los toleren.” Este fármaco es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 producido por biotecnología, el cual es administrado via intravenosa.

Tocilizumab (Actemra®) fue registrado en Uruguay en el año 2009 con la siguiente indicación de uso: “Tratamiento de la artritis reumatoidea moderada a severa en combinación con Metotrexato, en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente o fueron intolerantes, a una terapia previa con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral.” Este fármaco es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra la interleukina 6 (IL-6) bloqueando la señalización intercelular mediada por receptores.

### *Descripción de las tecnologías en evaluación*

#### **Tocilizumab**

Nombre comercial:	<b>ACTEMRA® 80mg/4ml</b> <b>ACTEMRA® 200mg/10ml</b> <b>ACTEMRA® 400mg/20ml</b>
Forma farmacéutica:	<b>Solución inyectable</b>
Presentación:	<b>Envases x 1- 4 viales</b>
Vía de administración:	<b>Infusión intravenosa</b>
Laboratorio:	<b>ROCHE INTERNATIONAL LTDA.</b>
Indicaciones terapéuticas:	<b>Tratamiento de la artritis reumatoidea moderada a severa en combinación con Metotrexate, en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente o fueron intolerantes a una terapia previa con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral.</b>
Nº de registro:	<b>42315 válido hasta el 2/4/2014</b>

#### **Rituximab**

Nombre comercial:	<b>Mabthera®</b>
Forma farmacéutica:	<b>Solución inyectable</b>
Presentación:	<b>Envases x: a) 2 VIALES con 100mg/10ml, b) 1 VIAL con 500mg/50ml</b>
Vía de administración:	<b>Infusión intravenosa</b>
Laboratorio:	<b>ROCHE INTERNATIONAL LTDA.</b>
Indicaciones terapéuticas:	1) Tratamiento de pacientes con: <ul style="list-style-type: none"><li>• Linfoma no-Hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de células B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;</li><li>• Linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en asociación con la quimioterapia CVP.</li></ul>



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

- Linfoma no-Hodgkiniano difuso de células B grandes CD20+ en asociación con la quimioterapia CHOP.

Tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

- 2) **En asociación con Metotrexate está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa que no hayan respondido adecuadamente a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TFN) o no los toleren.**
- 3) En combinación con quimioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficiencia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Mabthera o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con Mabthera y quimioterapia.

Nº de registro: **35933 válido hasta el 15/12/2013**

## Objetivos

### *Objetivo principal.*

Asesorar sobre la inclusión de Tocilizumab y Rituximab para el tratamiento de la AR en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

### *Objetivos específicos.*

- i) Determinar la eficacia y seguridad de Tocilizumab y Rituximab en pacientes no respondedores a al menos un FARME tradicional (2<sup>da</sup> línea).
- ii) Determinar la eficacia y seguridad de Tocilizumab y Rituximab en pacientes no respondedores a al menos un anti-TNF $\alpha$  (3<sup>era</sup> línea).
- iii) Comparar la eficacia y seguridad de los tres fármacos financiados por el FNR versus Tocilizumab y Rituximab en 2<sup>da</sup> línea de tratamiento.
- iv) Comparar la eficacia y seguridad de Tocilizumab versus Rituximab en 3<sup>era</sup> línea de tratamiento.



## Metodología

### *Revisión sistemática*

#### *Estrategia*

Para comparar la eficacia y seguridad entre los 5 medicamentos biológicos se realizó una búsqueda y revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs), ensayos clínicos controlados (ECCs) y revisiones sistemáticas (RSs). En caso de encontrar una RS de la Cochrane, se procedió a actualizar la misma. En caso de encontrar únicamente una RS “no Cochrane” de calidad evaluada, se procedió a realizar una revisión sistemática de toda la evidencia y se compararon los resultados de la búsqueda con dicha revisión.

#### *Criterios de búsqueda*

La búsqueda fue realizada en las siguientes bases electrónicas: PubMed y la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane (vía <http://regional.bvsalud.org>) hasta setiembre de 2011.

En PubMed la búsqueda fue realizada con las siguientes palabras claves y restricciones: “((*fármaco*[Title/Abstract]) AND rheumatoid[Title/Abstract]) AND arthritis[Title/Abstract]”, donde fármaco corresponde a Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Tocilizumab y Rituximab, según corresponda. Para algunos fármacos se utilizaron límites de búsqueda para acotar los resultados (se especifica en Resultados). Para los fármacos que cuentan con una revisión Cochrane, la búsqueda fue acotada en el periodo de tiempo, incluyendo desde la fecha final de la revisión hasta la fecha de búsqueda (se especifica en Resultados). Adicionalmente se realizó búsqueda manual de la bibliografía relevante de los artículos seleccionados.

En la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane, vía BVS, se introdujeron los siguientes términos: “*fármaco* AND rheumatoid AND arthritis”.

*Selección de estudios.* Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no corresponden a ensayos controlados y revisiones sistemáticas. Luego se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión inicialmente establecidos.

#### *Criterios de inclusión de estudios.*



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

*Tipos de estudios.* Todos los ECAs y ECCs con las siguientes ramas de tratamiento: i) medicamento biológico + FARME versus FARME; ii) medicamento biológico versus placebo; iii) medicamento biológico versus otro medicamento biológico.

*Población del estudio.* Pacientes mayores de 16 años con AR diagnosticada según los criterios revisados del American College of Rheumatology (Arnett FC, 1988), con enfermedad activa según los criterios definidos en cada estudio. Pacientes no respondedores a por lo menos un FARME, pacientes no tratados anteriormente con FARME (naïve) o pacientes no respondedores a al menos un anti-TNF.

*Intervención.* Administración del medicamento biológico según la posología recomendada en el prospecto del medicamento. El mismo criterio fue establecido para los FARMES.

### *Variables de eficacia y seguridad.*

ACR50 fue considerada como la principal variable de eficacia, definida como una mejoría de al menos 50% en el número de articulaciones con dolor e inflamadas y una mejora de al menos 50% en 3 de las siguientes variables: evaluación global de la enfermedad por el paciente, evaluación global de la enfermedad por el médico, evaluación del dolor, evaluación de la capacidad funcional del paciente (HAQ score) y reactivos de la fase aguda (como ESR o CRP) (Boers M, 1994) (Felson DT, 1995).

ACR20 y ACR70 fueron incluidas como variables de eficacia secundarias. Si bien DAS28 por ser una variable continua puede ofrecer una comparación más informativa entre los fármacos, se reporta en una menor cantidad de ensayos, lo que posteriormente dificulta la comparación indirecta.

Todas las variables de eficacia fueron consideradas a los 6 meses (16-30 semanas) y 12 meses (46 a 60 semanas) de tratamiento.

La seguridad de los fármacos incluidos en este informe, fue evaluada considerando resultados previamente publicados (Singh JA, 2009) (Singh JA, 2011).

### *Evaluación potenciales sesgos.*

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration recommendations for assessing risk of bias, considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento (Higgins JP, 2008).

### *Extracción de datos.*



La extracción de datos y la revisión de los datos ingresados al RevMan fueron realizadas por el autor y supervisadas por la supervisora científica. Los casos de discordancia fueron revisados y discutidos respecto a los datos originales.

Cuando en el artículo científico no se informaban los datos necesarios para realizar la revisión, se solicitó el aporte de los mismos al laboratorio titular del registro del medicamento. En consecuencia, parte de los datos fueron obtenidos de información no publicada.

### *Análisis estadístico*

#### *Meta-análisis.*

Siempre que fue posible, se analizaron los datos por intención de tratar. Las variables ACR20/50/70, por ser dicotómicas, se informaron los resultados como riesgo relativo con su correspondiente intervalo de confianza de 95% (IC95%).

Para el procesamiento estadístico se utilizó el software RevMan 5.1.2 de la Cochrane, utilizando el método de Mantel-Haenszel. Para la evaluación de la heterogeneidad del meta-análisis se calculó el parámetro estadístico  $I^2$ , y se siguieron los criterios definidos en el Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. El mismo establece que un valor de 0-40% puede no tener relevancia, de 30-60% puede indicar una heterogeneidad moderada, 50-90% es considerado un valor relevante al igual que para valores de 75-100% (Deeks J, 2008).

En los casos que el valor de  $I^2$  fue  $\geq 50\%$ , se intentó identificar la causa de la variabilidad en el diseño de los estudios o las características de los pacientes. Cuando se decidió eliminar un estudio del meta-análisis, se informó por separado los resultados del estudio eliminado. Como criterio general cuando el valor de  $I^2$  resultó menor de 50% se utilizó efecto-fijo para los cálculos estadísticos, para los valores restantes de  $I^2$  se utilizó efecto-variable. Sin embargo, cada meta-análisis fue evaluado caso a caso.

Debe considerarse que es esta evaluación, los resultados del meta-análisis para cada medicamento participarán de una posterior comparación indirecta, la cual requiere para sus cálculos el valor medio que resulta del meta-análisis y los extremos del intervalo de confianza. Por esta razón, es necesaria una correcta revisión de los estudios incluidos para no afectar la posterior comparación indirecta entre los medicamentos evaluados.

#### *Comparaciones indirectas.*

Debido a que prácticamente ningún ensayo clínico compara cabeza a cabeza la eficacia de los fármacos incluidos en esta evaluación, se utilizó la metodología de comparaciones indirectas. Básicamente, este procedimiento consta en comparar dos tratamientos que fueron comparados contra una rama control común o de similares características. Debido a que generalmente las ramas tratamientos, ramas control y la población que participó de los ensayos es relativamente homogénea, fue posible emplear esta metodología. Sin embargo, la



evidencia generada debe considerarse con cautela debido a las propias limitantes que tiene este procedimiento. No obstante, cuando no existen comparaciones directas esta es la mejor alternativa actualmente disponible para comparar tratamientos.

Las comparaciones indirectas fueron realizadas con el software ITC de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Wells GA, 2009a), siguiendo los criterios establecidos en la guía “Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisson in Meta-Analysis” de la misma Agencia (Wells GA, 2009b). Para la comparación indirecta se emplearon los resultados obtenidos del meta-análisis de cada fármaco individual, según los criterios descriptos antes, obteniéndose como resultados riesgos relativos y sus correspondientes IC95%.

## Resultados

### *Ensayos clínicos incluidos*

#### **Adalimumab (Humira®)**

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$  enteramente humano. Este medicamento es de administración subcutánea, el cual incluso puede ser administrado por el propio paciente previo entrenamiento.

Límites específicos aplicados a esta búsqueda: *Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial Phase I, Clinical Trial Phase II, Clinical Trial Phase III, Clinical Trial Phase IV, Controlled Clinical Trial, Publication Date from 2004/08/01 to 2010/12/31.*

### *Estudios incluidos*

La búsqueda resultó en 104 publicaciones, de las cuales 81 fueron eliminadas en la primera revisión del título y resumen. Las principales causas de eliminación fueron por no ser ECAs, no ser RSs o ser ensayos clínicos o sub-análisis de ensayos clínicos que no contenían las variables de eficacia de interés. De las 23 publicaciones restantes, fueron seleccionados los siguientes ensayos clínicos:



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Tabla 1.** Estudios incluidos en la revisión para Adalimumab y sus principales características. MTX: Metotrexate, ADA: Adalimumab, cXs: cada X semanas.

Referencia	Método	Pacientes*	Intervención	N
<b>(Breedveld FC, 2006)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, con duración de la enfermedad menor a 3 años. <b>Pacientes que han recibido tratamiento con varios FARMES incluido MTX fueron excluidos (naïve).</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ADA 40mg c2s + MTX 7.5-20mg c1s</li> <li>2. ADA 40mg c2s + placebo</li> <li>3. placebo + MTX 7.5-20mg c1s</li> </ol>	525
<b>(Furst DE, 2003)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, desde más de 3 meses con enfermedad activa. <b>Aproximadamente el 8% de los pacientes incluidos no habían recibido anteriormente FARMES.</b> Pacientes no tratados anteriormente con FARME biológicos.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ADA 40mg c2s + FARME</li> <li>2. placebo + FARME</li> </ol>	636
<b>(Keystone EC, 2004)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, con tratamiento estable de MTX en al menos los últimos 3 meses. <b>Media de FARMES previos en los pacientes incluidos 2,4.</b> Pacientes no tratados anteriormente con FARME biológicos.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ADA 40mg c2s + MTX 12.5-25mg c1s</li> <li>2. ADA 20mg c2s + MTX 12.5-25mg c1s</li> <li>3. placebo + MTX 12.5-25mg c1s</li> </ol>	619
<b>(van de Putte LB, 2004)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, <b>no respondedores a al menos 1 FARME.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ADA 20mg c2s</li> <li>2. ADA 20mg c1s</li> <li>3. ADA 40mg c2s</li> <li>4. ADA 40mg c1s</li> <li>5. Placebo</li> </ol>	544
<b>(Weinblatt ME, 2003)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, <b>no respondedores a al menos 1 FARME además de MTX.</b> Pacientes no tratados anteriormente con FARME biológicos.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ADA 80mg c2s + MTX 12.5-25mg c1s</li> <li>2. ADA 40mg c2s + MTX 12.5-25mg c1s</li> <li>3. ADA 20mg c2s + MTX 12.5-25mg c1s</li> <li>4. placebo + MTX 12.5-25mg c1s</li> </ol>	336
<b>(Bejarano V, 2008)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, <b>no tratados anteriormente con MTX ni FARME biológicos.</b> Enfermedad sintomática menor a 2 años de duración.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ADA 40mg c2s + MTX 7.5-25mg c1s</li> <li>2. placebo + MTX 7.5-25mg c1s</li> </ol>	148
<b>(Miyasaka N, 2008)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, <b>no respondedores a al menos 1 FARME.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ADA 80mg c2s + placebo</li> <li>2. ADA 40mg c2s + placebo</li> <li>3. ADA 20mg c2s + placebo</li> <li>4. Placebo</li> </ol>	352



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

<b>(Kim HY, 2007)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Pacientes no respondedores a MTX.	<b>1. ADA 40mg c2s + 128 MTX.</b> <b>2. Placebo + MTX</b> En la semana 18 los pacientes que no lograron ACR20 fueron incluidos en una rama abierta con ADA 40mg c2s. Los resultados se informan a la semana 24.
-----------------------	--	-----------------------------------	---

\* Todos los ensayos tienen como criterio de exclusión no haber sido tratados anteriormente con otro FARME biológico.

Las intervenciones que fueron consideradas en esta evaluación aparecen marcadas en la columna “Intervención” de la tabla 1.

Como estudios incluidos se consideran los encontrados como resultado de la búsqueda y los ensayos incluidos en la revisión de la Cochrane para Adalimumab (Navarro-Sarabia F, 2009). El estudio (Kim HY, 2007) no se encuentra indexado en MedLine ni tampoco es encontrado con el matabuscador EBSCO del portal TIMBO ([www.timbo.org.uy](http://www.timbo.org.uy)).

La base de ensayos clínicos de la Cochrane no aporta ensayos adicionales.

### Etanercept (Enbrel®)

Etanercept es un receptor TNF humano recombinante fusionado a la porción Fc de la IgG1 humana, el cual normalmente es clasificado como anti-TNF $\alpha$ . Este medicamento es de administración subcutánea, el cual incluso puede ser administrado por el propio paciente previo entrenamiento.

Límites específicos aplicados a esta búsqueda: *Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial Phase I, Clinical Trial Phase II, Clinical Trial Phase III, Clinical Trial Phase IV, Controlled Clinical Trial, Publication Date from 2003/02/01 to 2011/03/17.*

### Estudios incluidos

La búsqueda resultó en 177 publicaciones, de las cuales 133 fueron eliminadas en la primera revisión del título y resumen. Las principales causas de eliminación fueron por no ser ECAs, no ser RSs o ser ensayos clínicos o sub-análisis de ensayos clínicos que no contenían las variables de eficacia de interés. De las 43 publicaciones restantes, fueron seleccionados los siguientes ensayos clínicos:



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Tabla 2.** Estudios incluidos en la revisión para Etanercept y sus principales características. MTX: Metotrexate, ETN: Etanercept, cXs: cada X semanas, 2xS: 2 veces por semana.

Referencia	Método	Pacientes	Intervención	N
(Bathon JM, 2000)	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Con diagnóstico de AR menor de 3 años, <b>no tratados anteriormente con MTX.</b>	1. ETN 10 mg 2xS + placebo. 2. ETN 25 mg 2xS + placebo. 3. Placebo + MTX 7.5-25mg c1s.	632
(Combe B, 2006) (Combe B, 2009)	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, clases funcionales I a III. Duración de la enfermedad menor a 20 años. Al momento del inicio los pacientes deben estar recibiendo dosis de 2-3 g/día de sulfasalazina durante por lo menos 4 meses. <b>Aproximadamente 60% de los pacientes incluidos en el estudio habían recibido otro FARME además de Sulfasalazina.</b>	1. ETN 25 mg 2xS + placebo. 2. Sulfasalazina 2-3 g/día + placebo. 3. ETN 25 mg 2xS + sulfasalazina 2-3 g/día.	245
(Emery P, 2008)	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	DAS28 $\geq$ 3,2. Duración de la enfermedad de 3-24 meses. <b>No tratados anteriormente con MTX.</b>	1. ETN 50mg c1s + MTX 7,5-20mg c1s. 2. MTX 7,5-20mg c1s + placebo.	528
(Klareskog L, 2004)	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR con clase funcional I a III. Duración de la enfermedad de 0,5-20 años. <b>Respuesta no satisfactoria a al menos 1 FARME que no sea MTX. Pacientes tratados anteriormente con MTX no deben haber experimentado efectos tóxicos importantes o haber manifestado falta de respuesta al tratamiento.</b> Sin embargo, fue requerido que la terapia con MTX haya sido suspendida por lo menos 6 meses antes del reclutamiento. <b>Aproximadamente 43% de los pacientes incluidos en el estudio habían recibido MTX.</b>	1. ETN 25 mg 2xS + placebo. 2. MTX 7,5-20 mg c1s + placebo. 3. ETN 25 mg 2xS + MTX 7,5-20 mg c1s.	682
(Moreland LW, 1999)	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego (primeros 6 meses).	Diagnosticados según criterios ACR con clase funcional I a III. <b>Pacientes con respuesta inadecuada a 1 de 4 FARMES.</b>	1. ETN 10 mg 2xS + placebo. 2. ETN 25 mg 2xS + placebo. 3. Placebo.	234
(Weinblatt ME, 1999)	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR con clase funcional I a III. Pacientes que venían recibiendo MTX desde por lo menos 6 meses en dosis estables de 15-25 mg-semana en el último mes. Otros FARMES fueron suspendidos durante el estudio. <b>Los pacientes incluidos en el estudio habían recibido en su historia un promedio de 3 FARMES.</b>	1. ETN 25 mg 2xS + MTX 15-25 mg c1s. 2. Placebo + MTX 15-25 mg c1s.	89



La base de ensayos clínicos de la Cochrane no aporta ensayos adicionales.

Las intervenciones que fueron consideradas en esta evaluación aparecen marcadas en la columna “Intervención” de la tabla 2.

Como estudios incluidos se consideran los encontrados como resultado de la búsqueda y los ensayos incluidos en la revisión de la Cochrane para Etanercept (Blumenauer BTB, 2003).

### Infliximab (Remicade®)

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido al factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFα). La administración del medicamento es vía intravenosa, por lo que requiere la dilución en suero fisiológico previo al inicio de la infusión. El tiempo de infusión es de por lo menos 2 horas.

Límites específicos aplicados a esta búsqueda: *Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial Phase I, Clinical Trial Phase II, Clinical Trial Phase III, Clinical Trial Phase IV, Controlled Clinical Trial, Publication Date from 2002/03/01 to 2011/04/11.*

La búsqueda resultó en 277 publicaciones, de las cuales 241 fueron eliminadas en la primera revisión del título y resumen. Las principales causas de eliminación fueron por no ser ECAs, no ser RSs o ser ensayos clínicos o sub-análisis de ensayos clínicos que no contenían las variables de eficacia de interés. De las 36 publicaciones restantes, fueron seleccionados los siguientes ensayos clínicos:

Tabla 3. Estudios incluidos en la revisión para Infliximab y sus principales características.

**MTX: Metotrexate, IFX: Infliximab, cXs: cada X semanas, 2xS: 2 veces por semana.**

Referencia	Método	Pacientes	Intervención	N
(Lipsky PE, 2000) (Maini RN, 1998)	Ver Maini 1999 Ensayo controlado, randomizado, sin especificar ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, No permitido el uso de otro FARME que no sea MTX. <b>Pacientes no respondedores a MTX a dosis de 7,15-15 mg c1s.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Placebo + MTX 7,5mg c1s.</li> <li>2. IFX 1 mg/Kg + MTX 7,5mg c1s.</li> <li>3. IFX 3 mg/Kg + MTX 7,5mg c1s.</li> <li>4. IFX 10 mg/Kg + MTX 7,5mg c1s.</li> <li>5. IFX 1 mg/Kg + placebo.</li> <li>6. IFX 3 mg/Kg + placebo.</li> <li>7. IFX 10 mg/Kg + placebo.</li> </ol> *Infusiones a semanas 2, 6, 10 y 14.	101
(Maini R, 1999)	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según ACR, con una duración de la enfermedad de 7 a 9 años. <b>No respondedores a MTX.</b> No se permitieron otros FARMES que no sean MTX previo al inicio y durante el estudio.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Placebo + MTX &gt;12,5mg c1s.</li> <li>2. IFX 3 mg/Kg c4s + MTX &gt;12,5mg c1s.</li> <li>3. IFX 10 mg/Kg c4s + MTX &gt;12,5mg c1s.</li> <li>4. IFX 3 mg/Kg c8s + MTX &gt;12,5mg c1s.</li> </ol>	426



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

			5. IFX 10 mg/Kg c8s + MTX >12,5mg c1s.	
<b>(Quinn MA, 2005)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según ACR, con manifestación de síntomas menor a 12 meses. <b>Sin tratamiento previo con FARME, corticosteroides orales o anti-TNFα.</b>	1. <b>Placebo + MTX 7,5-25mg c1s.</b> 2. <b>IFX 3 mg/Kg c8s + MTX 7,5-25mg c1s.</b>	20
<b>(Schiff M, 2008)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, con más de 1 año de duración de la enfermedad. <b>Pacientes con respuesta inadecuada a MTX. No tratamiento previo con Abatacept o anti-TNFα.</b>	1. <b>Placebo + MTX 15mg c1s.</b> 2. <b>MTX 15mg c1s + Abatacept 10mg/Kg.</b> 3. <b>MTX 15mg c1s + IFX 3mg/Kg c8s.</b>	431
<b>(St Clair EW, 2004)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR. <b>Pacientes no tratados anteriormente con MTX o medicamentos biológicos.</b>	1. <b>Placebo + MTX 7,5-20mg c1s.</b> 2. <b>IFX 3mg/Kg c8s + MTX 7,5-20mg c1s.</b> 3. <b>IFX 6mg/Kg c8s + MTX 7,5-20mg c1s.</b>	1049
<b>(Taylor PC, 2004)</b>	Estudio controlado, randomizado, ciego simple (únicamente quienes hacían las evaluaciones radiográficas y los pacientes desconocían la asignación del tratamiento)	Diagnosticados según criterios ACR, duración de la enfermedad de 0,5 a 3 años. <b>Pacientes que venían recibiendo dosis estables de MTX por al menos 8 semanas. Los pacientes incluidos presentaron una media aproximada de 5,6 en la escala DAS28.</b>	1. <b>Placebo + MTX 12,5-25mg c1s.</b> 2. <b>IFX 5mg/Kg c8s + MTX 12,5-25mg c1s.</b>	24
<b>(Westhovens R, 2006)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterio ACR, <b>no respondedores a MTX.</b> Además pueden ser tratados con otros FARMEs no biológicos al momento del ingreso y durante el estudio.	Desde semana 0 a 22. 1. <b>FARMEs + placebo.</b> 2. <b>FARMEs + IFX 3 mg/Kg c8s.</b> 3. <b>FARMEs + IFX 10 mg/Kg c8s.</b> En la semana 22 el grupo placebo fue transferido al grupo IFX 3 mg/Kg c8s.	1084

La base de ensayos Cochrane aporta un único ensayo adicional a los encontrados en PubMed, el cual no cumple con los criterios de inclusión.

Las intervenciones que fueron consideradas en esta evaluación aparecen marcadas en la columna "Intervención" de la tabla 3.

Como estudios incluidos se consideran los encontrados como resultado de la búsqueda y los ensayos incluidos en la revisión de la Cochrane para Infliximab (Blumenauer B, 2008).



### Rituximab (Mabthera®)

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que tiene como blanco las células B CD20+. La administración del medicamento es vía intravenosa, por lo que requiere la dilución en suero fisiológico previo al inicio de la infusión. El tiempo de infusión es de aproximadamente 2 horas.

Límites específicos aplicados a esta búsqueda: *Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial Phase I, Clinical Trial Phase II, Clinical Trial Phase III, Clinical Trial Phase IV, Controlled Clinical Trial, Publication Date from 1980/01/01 to 2011/07/20.*

La búsqueda resultó en 62 publicaciones, de las cuales 37 fueron eliminadas en la primera revisión del título y resumen. Las principales causas de eliminación fueron por no ser ECAs, no ser RSs o ser ensayos clínicos o sub-análisis de ensayos clínicos que no contenían las variables de eficacia de interés. De las 25 publicaciones restantes, fueron seleccionados los siguientes ensayos clínicos:

**Tabla 4.** Estudios incluidos en la revisión para Rituximab y sus principales características. MTX: Metotrexate, RTX: Rituximab, cXs: cada X semanas.

Referencia	Método	Pacientes	Intervención	N
(Tak PP, 2010)	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, con duración de la enfermedad de 8 semanas a 4 años. No tratados anteriormente con MTX (MTX naïve).	<b>1. Placebo + MTX 7,5-20 mg c1s.</b> <b>2. Rituximab 2 x 500mg + MTX 7,5-20 mg c1s.</b> <b>3. Rituximab 2 x 1000mg + MTX 7,5-20 mg c1s.</b> Rituximab fue administrado en los días 1 y 15. Fueron permitidas dosis adicionales luego de la semana 24, según respuesta del paciente.	748
(Emery P, 2010)	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, con duración de la enfermedad mayor a 6 meses. Pacientes no respondedores a MTX.	<b>1. Placebo + MTX 10-25 mg c1s.</b> <b>2. Rituximab 2 x 500mg + MTX 10-25 mg c1s.</b> <b>3. Rituximab 2 x 1000mg + MTX 10-25 mg c1s.</b>	509
(Mease PJ, 2010)	Desde día 1 a semana 24, estudio abierto de 1 sola rama. Desde la semana 24 a la 48, los pacientes que no lograron la remisión, fueron randomizados en un estudio doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, con duración de la enfermedad mayor a 6 meses. <b>Pacientes no respondedores a anti-TNF.</b>	<b>Periodo 1-24 semanas</b> <b>1. Rituximab 2 x 1000 mg.</b>  <b>Periodo 24-48 semanas</b> <b>1. Placebo + MTX 10-25 mg c1s.</b> <b>2. Rituximab 2 x 1000mg + MTX 10-25 mg c1s.</b>	475*
(Cohen SB, 2006)	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, con duración de la enfermedad mayor a 6 meses. <b>Pacientes no respondedores a por lo menos 1 anti-TNF.</b>	<b>1. Placebo + MTX 10-25 mg c1s.</b> <b>2. Rituximab 2 x 1000mg + MTX 10-25 mg c1s.</b>	520
(Emery P, 2006)	Ensayo controlado,	Diagnosticados según	<b>1. Placebo + MTX 10-25 mg c1s.</b>	367**



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

	randomizado, doble ciego.	criterios ACR, con duración de la enfermedad mayor a 6 meses. <b>Pacientes no respondedores a 1 pero no más de 5 FARMEs o anti-TNF, además de MTX. 30% de pacientes habían sido tratados previamente con anti-TNF.</b>	<b>2. Rituximab 2 x 500mg + MTX 10-25 mg c1s.</b> <b>3. Rituximab 2 x 1000mg + MTX 10-25 mg c1s.</b>	
<b>(Edwards JC, 2004)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR. Pacientes no respondedores a MTX.	<b>1. Placebo + MTX <math>\geq 10</math> mg c1s.</b> <b>2. Rituximab 2 x 1000mg + Placebo.</b> <b>3. Rituximab 2 x 1000mg + Ciclofosfamida 2 x 750mg.</b> <b>4. Rituximab 2 x 1000mg + MTX <math>\geq 10</math> mg c1s.</b>	161

\* Pacientes que fueron randomizados. \*\* Pacientes considerados por ITT para la evaluación de eficacia.

La base de ensayos clínicos de la Cochrane aporta un único Abstract, el cual fue publicado posteriormente como artículo en una revista indexada en PubMed.

### Tocilizumab (Actemra®)

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, dirigido contra el receptor de la interleuquina-6 humana. La administración del medicamento es vía intravenosa, por lo que requiere la dilución en suero fisiológico previo al inicio de la infusión. El tiempo de infusión es de aproximadamente 2 horas.

Límites específicos aplicados a esta búsqueda: *Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial Phase I, Clinical Trial Phase II, Clinical Trial Phase III, Clinical Trial Phase IV, Controlled Clinical Trial, Publication Date from 2009/10/01 to 2011/03/31.*

La búsqueda resultó en 19 publicaciones, de las cuales 7 fueron eliminadas en la primera revisión del título y resumen. Las principales causas de eliminación fueron por no ser ECAs, no ser RSs o ser ensayos clínicos o sub-análisis de ensayos clínicos que no contenían las variables de eficacia de interés. De las 12 publicaciones restantes, fueron seleccionados los siguientes ensayos clínicos:

**Tabla 5.** Estudios incluidos en la revisión para Tocilizumab y sus principales características. MTX: Metotrexate, TCZ: Tocilizumab, cXs: cada X semanas, 2xS: 2 veces por semana.

Referencia	Método	Pacientes	Intervención	N
<b>(Choy EH, 2002)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR. <b>Pacientes no respondedores a por lo menos 1 FARME.</b>	<b>1. Placebo</b> <b>2. TCZ 0,1 mg/Kg</b> <b>3. TCZ 1 mg/Kg</b> <b>4. TCZ 5 mg/Kg</b> <b>5. TCZ 10 mg/Kg</b> Dosis única de TCZ.	45*



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

<b>(Emery P, 2008)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, con duración de la enfermedad mayor a 6 meses. <b>Pacientes no respondedores a por lo menos 1 anti-TNF.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Placebo + MTX 10-25 mg c1s.</li> <li>2. TCZ 4 mg/Kg c4s + MTX 10-25 mg c1s.</li> <li>3. TCZ 8 mg/Kg c4s + MTX 10-25 mg c1s.</li> </ol>	499
<b>(Genovese MC, 2008)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, con duración de la enfermedad mayor a 6 meses. <b>Pacientes no respondedores a FARMES.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Placebo + FARME.</li> <li>2. TCZ 8 mg/Kg c4s + FARME.</li> </ol>	1220
<b>(Jones G, 2010)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	AR moderada a severa. Pacientes para los cuales el tratamiento previo con MTX/agentes biológicos <b>NO</b> había fracasado.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. TCZ 8mg/Kg c4s.</li> <li>2. MTX, 7,5 – 20 mg c1s.</li> <li>3. Placebo durante 8 semanas, seguido de TCZ 8mg/Kg c4s hasta semana 24.</li> </ol>	673
<b>(Kremer JM, 2011)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, con enfermedad activa por más de 6 meses. <b>Pacientes no respondedores a MTX.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. TCZ 4mg/Kg c4s + MTX 10-25 mg c1s.</li> <li>2. TCZ 8mg/Kg c4s + MTX 10-25 mg c1s.</li> <li>3. Placebo + MTX 10-25 mg c1s.</li> </ol>	1190
<b>(Maini RN, 2006)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR. <b>Pacientes no respondedores a MTX.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. TCZ 2mg/Kg c4s + placebo.</li> <li>2. TCZ 4mg/Kg c4s + placebo.</li> <li>3. TCZ 8mg/Kg c4s + placebo.</li> <li>4. TCZ 2mg/Kg c4s + MTX 10-25 mg c1s.</li> <li>5. TCZ 4mg/Kg c4s + MTX 10-25 mg c1s.</li> <li>6. TCZ 8mg/Kg c4s + MTX 10-25 mg c1s.</li> <li>7. Placebo + MTX 10-25 mg c1s.</li> </ol>	359
<b>(Nishimoto N, 2004)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, con duración de la enfermedad mayor a 6 meses. <b>Pacientes no respondedores a FARMES o inmunosupresores.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Placebo.</li> <li>2. TCZ 4mg/Kg c4s.</li> <li>3. TCZ 8mg/Kg c4s.</li> </ol>	162
<b>(Nishimoto N, 2007)</b>	Randomizado y controlado. X ray reader-blinded.	Diagnosticados según criterios ACR. Pacientes con duración de la enfermedad mayor a 6 meses y menor a 5 años. <b>Pacientes no respondedores a 1 FARME.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. TCZ, 8mg/Kg c4s.</li> <li>2. FARME.</li> </ol>	306
<b>(Nishimoto N, 2009)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR. Pacientes con duración de la enfermedad mayor a 6 meses y menor a 5 años. <b>Pacientes no respondedores a 1</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. TCZ 8mg/Kg c4s + Placebo</li> <li>2. Placebo + MTX 8 mg c1s.</li> </ol>	127



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

		FARME.		
<b>(Smolen JS, 2008)</b>	Ensayo controlado, randomizado, doble ciego.	Diagnosticados según criterios ACR, con duración de la enfermedad mayor a 6 meses. <b>Pacientes no respondedores a MTX.</b>	1. TCZ 4mg/Kg c4s + MTX 10-25 mg c1s. 2. <b>TCZ 8mg/Kg c4s + MTX 10-25 mg c1s.</b> 3. <b>Placebo + MTX 10-25 mg c1s.</b>	623

\* Cada rama de tratamiento tiene entre 7 y 11 pacientes.

La base de ensayos clínicos de la Cochrane no aporta ensayos adicionales.

Las intervenciones que fueron consideradas en esta evaluación aparecen marcadas en la columna "Intervención" de la tabla 5.

Como estudios incluidos se consideran los encontrados como resultado de la búsqueda y los ensayos incluidos en la revisión de la Cochrane para Tocilizumab (Singh AJ, 2009).

### **Resultados de eficacia – Comparaciones directas**

Los resultados del meta-análisis para ACR20/50/70, muestran resultados favorables para todos los medicamentos evaluados a 6 y 12 meses de tratamiento.

#### **Adalimumab (Humira®)**

Los estudios que reportan resultados a 6 meses son: (Furst DE, 2003), (Keystone EC, 2004), (van de Putte LB, 2004), (Weinblatt ME, 2003), (Miyasaka N, 2008) y (Kim HY, 2007). Entre estos estudios existen algunas diferencias en las poblaciones incluidas y los tratamientos comparados.

El estudio (Kim HY, 2007) cumple con los criterios de inclusión establecidos inicialmente, sin embargo en la semana 18 los pacientes de la rama control que no hayan alcanzado un ACR20 pudieron ser incluidos en una rama abierta con Adalimumab. Al momento de evaluación de las variables ACR20/50/70 (24 semanas) algunos pacientes del grupo control pudieron haber recibido Adalimumab, lo que constituye una diferencia significativa de diseño con respecto a los restantes estudios. En consecuencia, este estudio no fue incluido en el meta-análisis.

Los estudios (Furst DE, 2003), (Keystone EC, 2004) y (Weinblatt ME, 2003) evalúan la respuesta de Adalimumab adicionado a MTX u otros FARMEs, mientras que los 2 restantes evalúan Adalimumab versus placebo. Un análisis por subgrupo de tratamiento (Adalimumab adicionado a FARME o como monoterapia) sería pertinente, sin embargo este análisis no contesta la pregunta clínica planteada inicialmente. Considerando que el informe pretende aportar información sobre la inclusión de 2 nuevos medicamentos en pacientes no respondedores a primera línea de tratamiento, se consideró más adecuado proponer un análisis por subgrupo de poblaciones, considerando únicamente pacientes no respondedores a por lo menos 1 FARME tradicional.



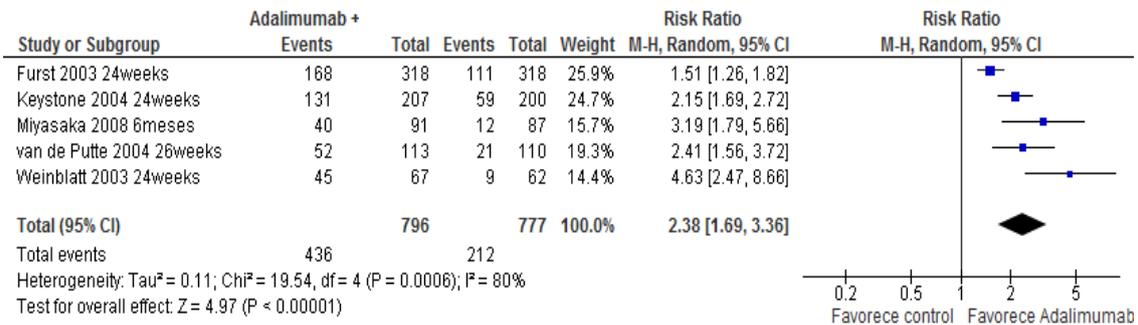
## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

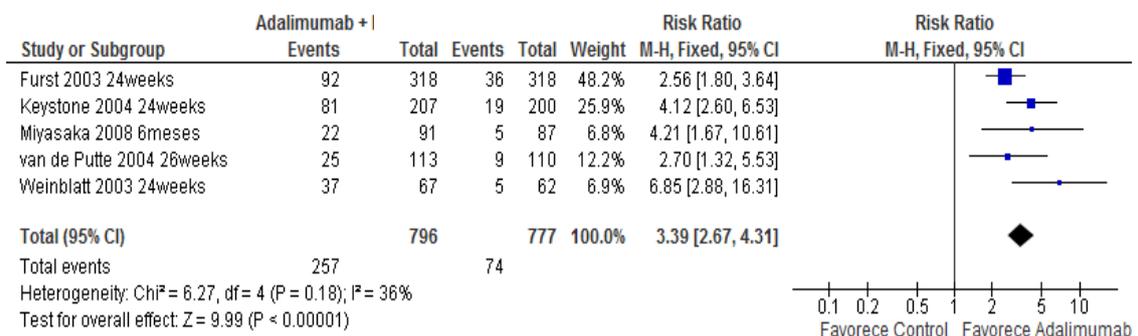
Todos los estudios que reportan resultados a 6 meses reclutaron pacientes no respondedores a al menos un FARME, pacientes que ya fueron tratados anteriormente con Metrotexato u otro FARME o en su defecto la mayor parte de la población incluida había recibido tratamiento previo con FARMES. Por esto fueron incluidos en el meta-análisis los 5 estudios.

**Figura 1.** Resultados de Adalimumab para ACR20 a 6 meses.



El meta-análisis de Adalimumab a 6 meses (Figura 1) para ACR20 muestra una mayor eficacia con respecto al tratamiento control. El análisis estadístico presenta una heterogeneidad estadística significativa, seguramente debida a diferencias en las poblaciones incluidas y los distintos diseños de estudio. Sin embargo decidió no eliminarse ningún estudio por dos razones. Primero, los estudios individuales indican un beneficio para el tratamiento experimental, lo que no contradice el resultado del meta-análisis ni tampoco resulta en una contradicción relevante del punto de vista clínico (los estudios son consistentes uno a uno). Por otro lado, los mismos estudios resultan en un meta-análisis homogéneo para las variables ACR50 y ACR70.

**Figura 2.** Resultados de Adalimumab para ACR50 a 6 meses.



El meta-análisis de Adalimumab a 6 meses (Figura 2) para ACR50 muestra una mayor eficacia con respecto al tratamiento control. El mismo resultado se verifica para ACR70 a 6 meses (Figura 3).

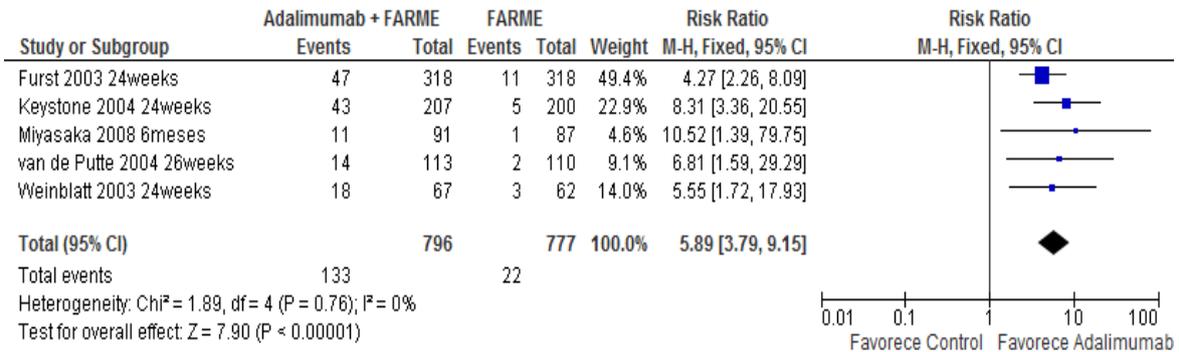


## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Figura 3.** Resultados de Adalimumab para ACR70 a 6 meses.



Si bien la población de los estudios varía en relación al tratamiento previo con FARMES y los estudios incluidos comprenden diferentes criterios de inclusión en lo referente a este aspecto, el meta-análisis es estadística y clínicamente homogéneo. En cuanto a los antecedentes de tratamiento previo con FARMES, los estudios que evalúan la respuesta de Adalimumab en pacientes no respondedores a al menos un FARME son (Miyasaka N, 2008), (Weinblatt ME, 2003) y (van de Putte LB, 2004). Por otro lado, el estudio (Furst DE, 2003) reporta que aproximadamente el 92% de los pacientes habían recibido al menos 1 FARME previo, mientras que en el estudio (Keystone EC, 2004) los pacientes habían recibido en forma previa una media de 2,4 FARMES. Debido a esto y otras características demográficas relevantes, se decidió no excluir ningún estudio.

Los **resultados a 1 año** continúan favoreciendo el tratamiento con Adalimumab, manteniendo el beneficio mostrado anteriormente. Los estudios (Bejarano V, 2008) y (Breedveld FC, 2006) son estudios que incluyeron pacientes no tratados anteriormente con MTX por lo que no fueron considerados en el meta-análisis. El estudio (Keystone EC, 2004) son pacientes que han recibido terapia con Metotrexate por al menos 3 meses y fueron tratados con 2 a 4 FARMES antes de ser incluidos, por lo que fue considerado los resultados de este estudio para la eficacia a 1 año.

**Figura 4.** Resultados de Adalimumab para ACR20 a 1 año, en pacientes tratados anteriormente con MTX.



Los mismos resultados se verifican para ACR50 y ACR70.

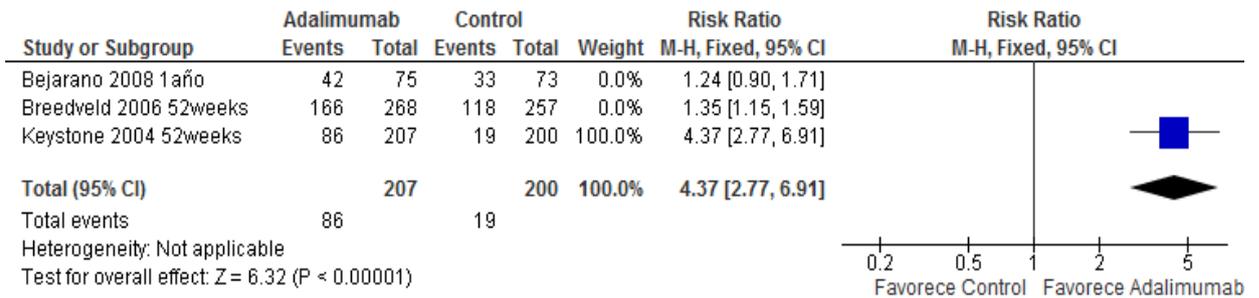


## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

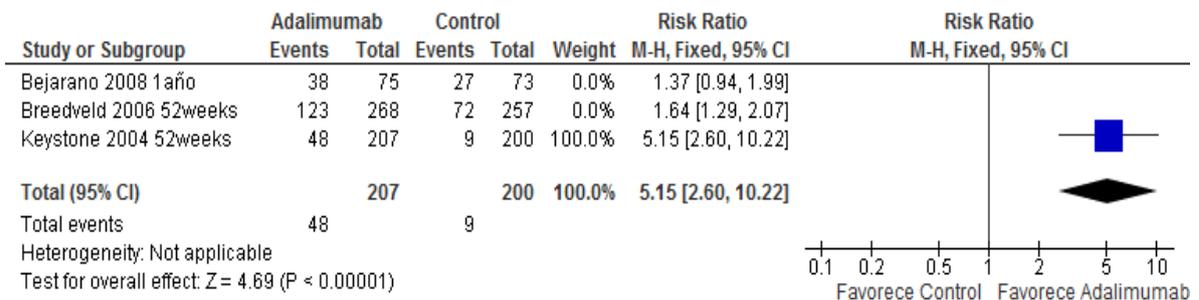
Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Figura 5.** Resultados de Adalimumab para ACR50 a 1 año, en pacientes tratados anteriormente con MTX.



**Figura 6.** Resultados de Adalimumab para ACR70 a 1 año, en pacientes tratados anteriormente con MTX.



En Uruguay este medicamento se encuentra cubierto por el FNR como 2<sup>da</sup> línea de tratamiento, luego que se ha constatado que el paciente es no respondedor al tratamiento de 1<sup>era</sup> línea, por esto se consideran únicamente los resultados obtenidos en el estudio (Keystone EC, 2004) para la posterior comparación indirecta.

### Etanercept (Enbrel®)

En forma análoga al medicamento anterior, los estudios seleccionados difieren en dos características principales: la población incluida y los tratamientos comparados. Debido a esto se realizó un análisis considerando únicamente los estudios que incluyeron pacientes no respondedores a por lo menos un FARME tradicional. Los estudios (Bathon JM, 2000) y (Emery P, 2008) incluyeron pacientes no tratados anteriormente con MTX, por lo que fueron excluidos. El estudio (Klareskog L, 2004) incluyó pacientes no respondedores a al menos 1 FARME que no sea MTX. Adicionalmente, establece que los pacientes tratados anteriormente con MTX no debieron haber presentado intolerancia ni falta de respuesta. Esto resulta que los pacientes reclutados son respondedores o no tratados anteriormente con MTX. El estudio reporta que aproximadamente 58% de los pacientes no habían sido tratados anteriormente con MTX. Además, el protocolo incluyó una pauta de tratamiento con MTX más agresiva en caso de recaída en comparación con otros estudios. En consecuencia, se prefirió no incluir este estudio en el meta-análisis.



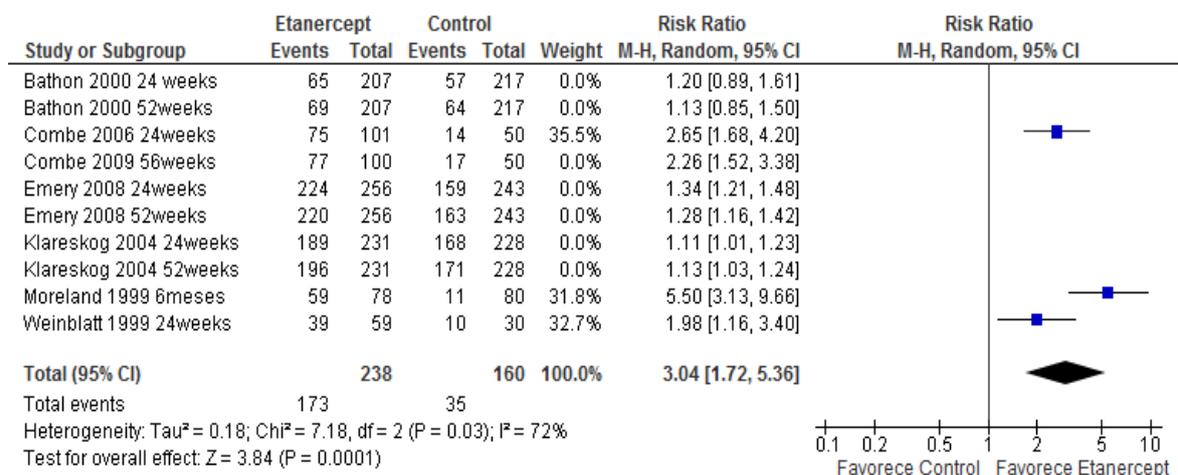
## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

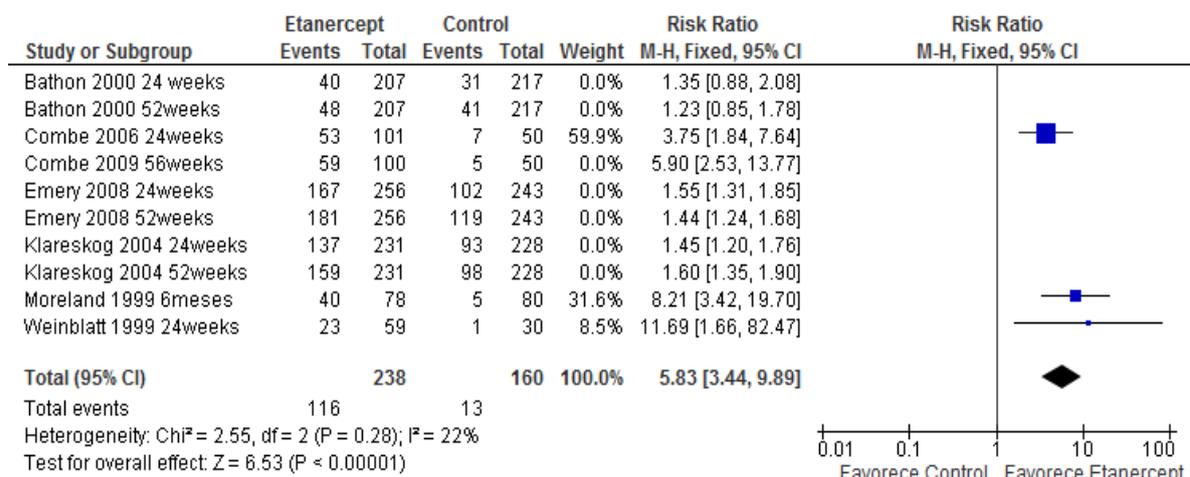
División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

El estudio (Moreland LW, 1999) incluyó específicamente pacientes no respondedores a 1 de 4 FARMES, informando que la media de FARMES previos fue de aproximadamente 3,2 FARMES, y MTX se presentó en un 90%. El estudio (Combe B, 2006) y (Combe B, 2009) (dos publicaciones de un mismo estudio, resultados a 6 meses y 1 año respectivamente), incluyó pacientes en donde el 60% habían recibido otro FARME además de Sulfasalazina. En el estudio (Weinblatt ME, 1999) los pacientes incluidos habían recibido una media de 3 FARMES antes de participar del ensayo.

**Figura 7.** Resultados de Etanercept para ACR20 a 6 meses, en pacientes tratados anteriormente con FARMES.



**Figura 8.** Resultados de Etanercept para ACR50 a 6 meses, en pacientes tratados anteriormente con FARMES.



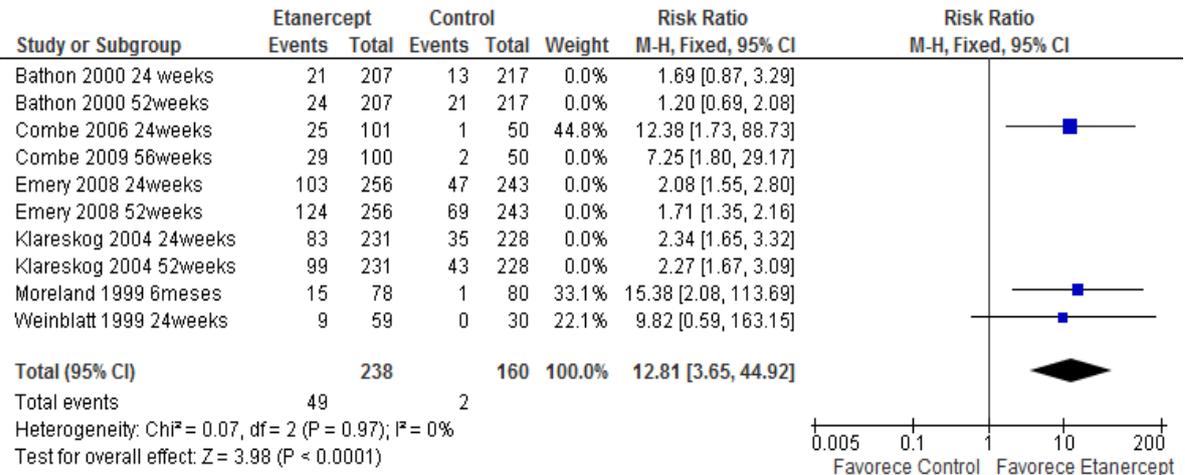


## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

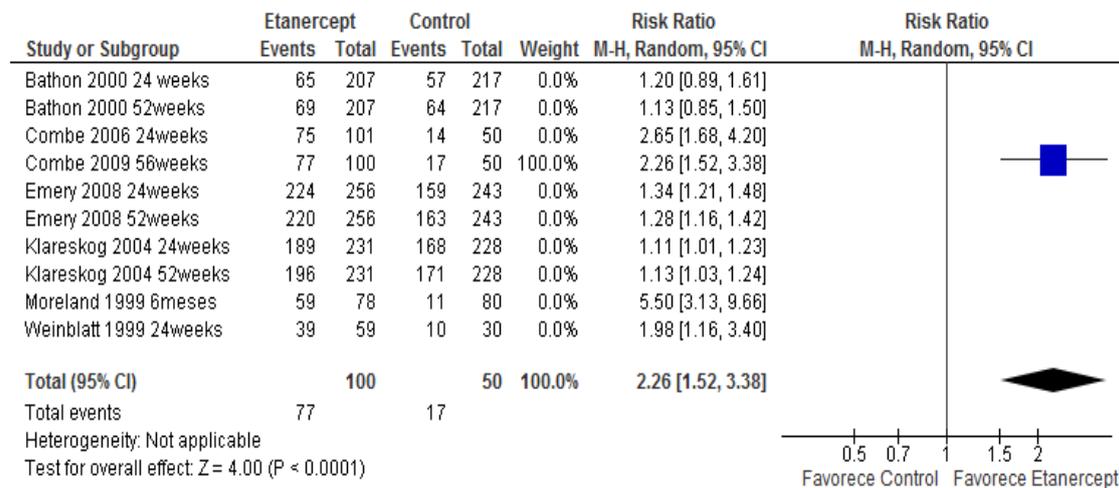
**Figura 9.** Resultados de Etanercept para ACR70 a 6 meses, en pacientes tratados anteriormente con FARMES.



Los resultados del meta-análisis en pacientes tratados anteriormente con MTX favorecen al tratamiento con Etanercept. El análisis es estadísticamente heterogéneo únicamente para ACR20, aunque sin implicancias clínicas. Los resultados de éste meta-análisis son los considerados para la comparación indirecta.

Los estudios que presentan **resultados a 1 año** son: (Bathon JM, 2000), (Combe B, 2009), (Emery P, 2008a) y (Klareskog L, 2004). Siguiendo los mismo criterios mencionados para evaluar los resultados a 6 meses, se consideró únicamente los resultados del estudio (Combe B, 2009).

**Figura 10.** Resultados de Etanercept para ACR20 a 12 meses, en pacientes tratados anteriormente con FARMES.



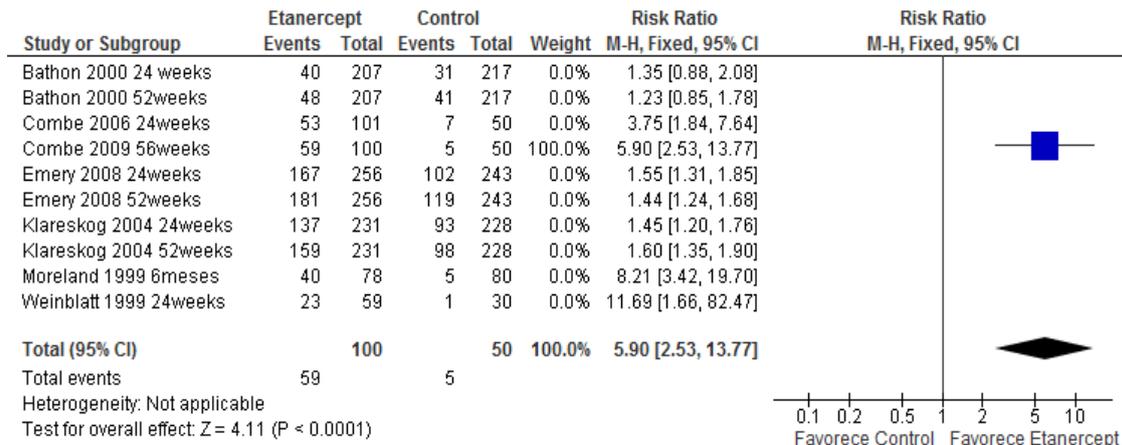


## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

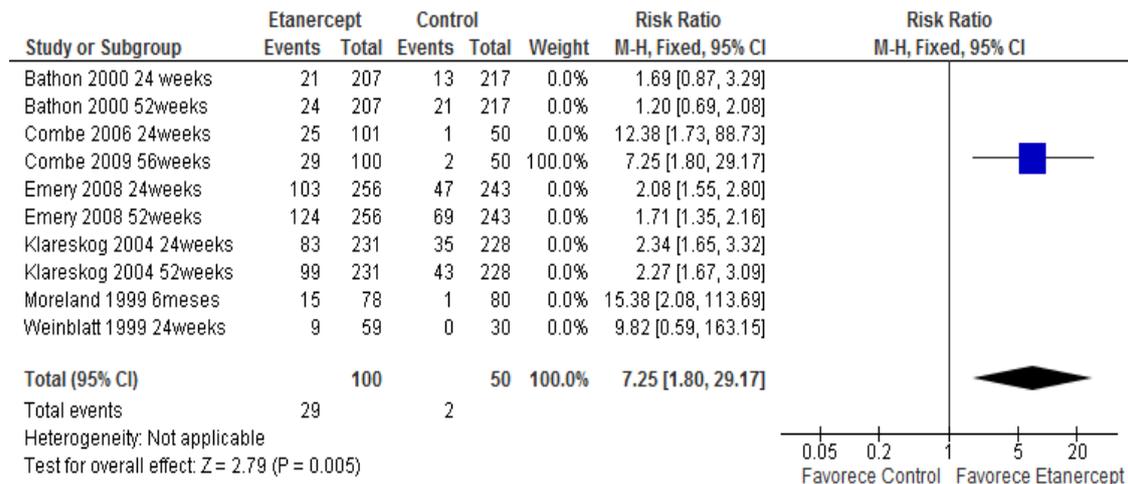
Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Figura 11.** Resultados de Etanercept para ACR50 a 12 meses, en pacientes tratados anteriormente con FARMES.



**Figura 12.** Resultados de Etanercept para ACR70 a 12 meses, en pacientes tratados anteriormente con FARMES.



Los resultados a 1 año mantienen el beneficio para el tratamiento con Etanercept, sin embargo para ACR70 parece haber una reducción del beneficio.

### **Infliximab (Remicade®)**

Los estudios que reportan resultados de eficacia a 6 meses en pacientes no respodadores a MTX son: (Maini RN, 1998), (Maini R, 1999), (Schiff M, 2008), (Taylor PC, 2004) y (Westhovens R, 2006). Estos estudios fueron incluidos en el meta-análisis.

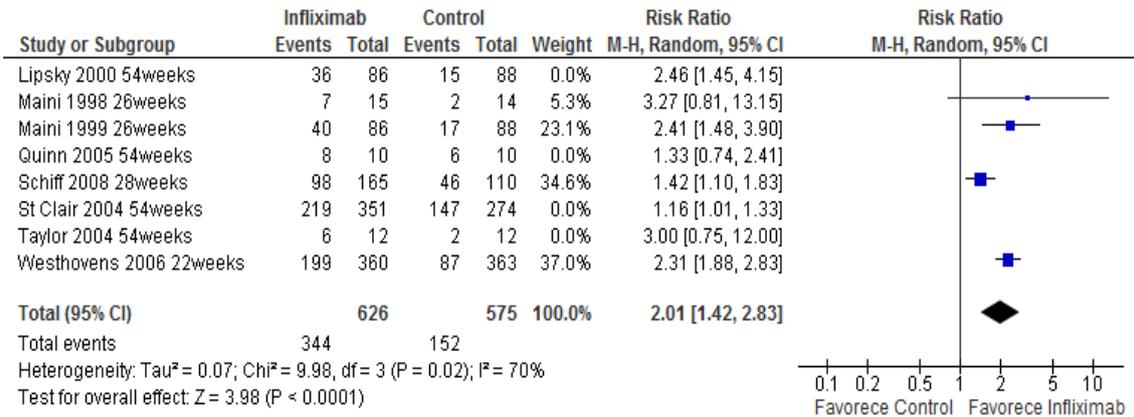


## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

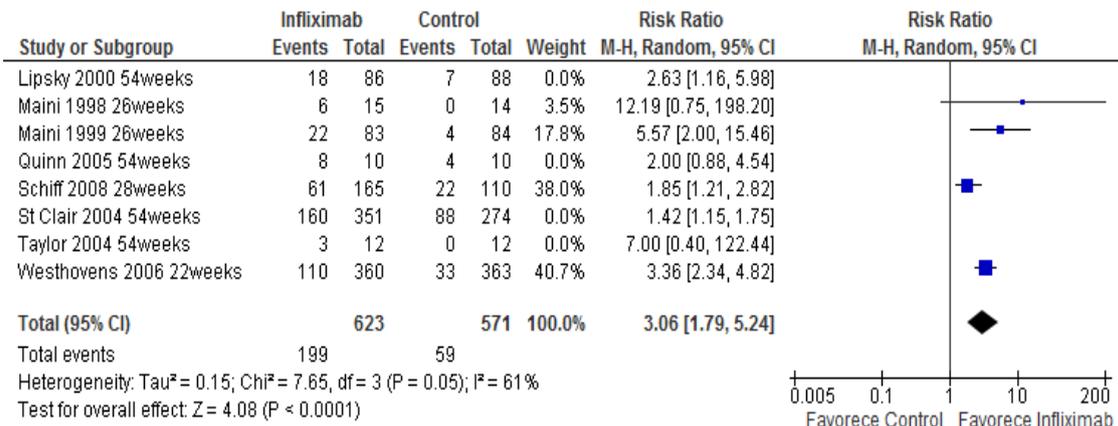
Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

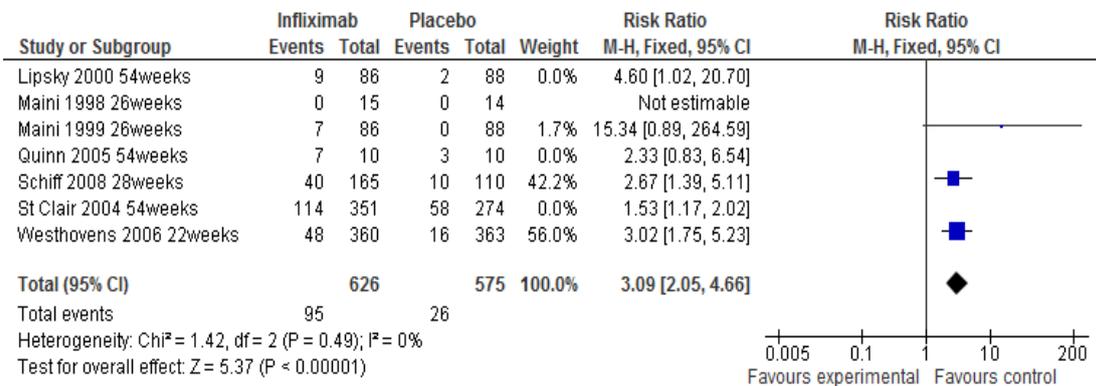
**Figura 13.** Resultados de Infliximab para ACR20 a 6 meses, en pacientes no respondedores a al menos 1 FARME.



**Figura 14.** Resultados de Infliximab para ACR50 a 6 meses, en pacientes no respondedores a al menos 1 FARME.



**Figura 15.** Resultados de Infliximab para ACR70 a 6 meses, en pacientes no respondedores a al menos 1 FARME.





## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

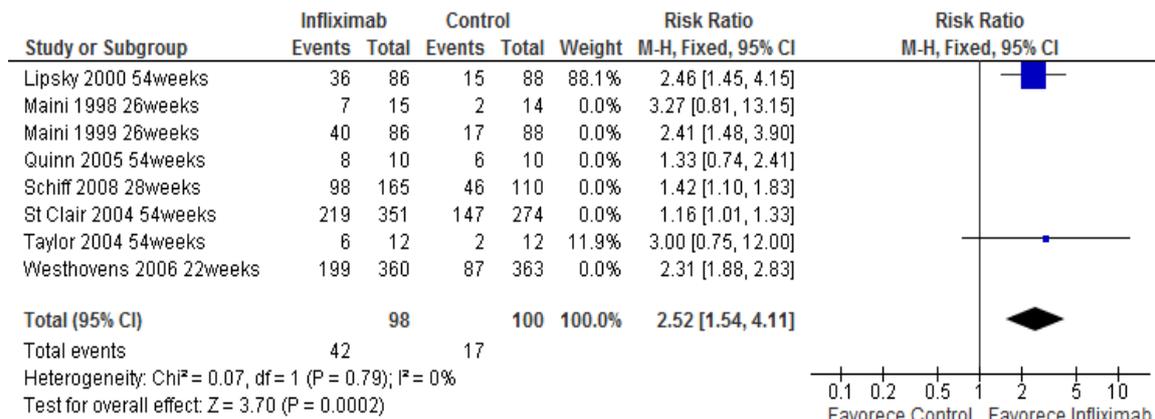
Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

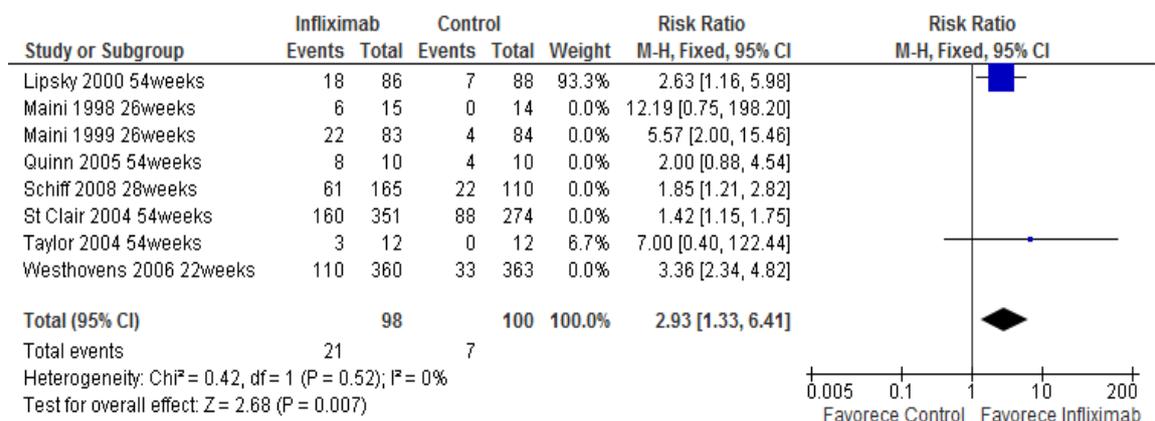
El meta-análisis muestra un resultado favorable para Infliximab en ACR20/50/70. El análisis estadístico presenta heterogeneidad para ACR20 y 50. Si bien el estudio (Schiff M, 2008) presenta una población con tendencia a tener mayor actividad en la enfermedad respecto al estudio (Westhovens R, 2006), no difiere significativamente en las características de los pacientes incluidos en los estudios (Maini RN, 1998) y (Maini R, 1999). Debido a esto, se prefirió incluir el estudio (Schiff M, 2008), si bien su eliminación reduce a valores no significativos la variabilidad estadística del meta-análisis.

Los estudios (Lipsky PE, 2000) y (Taylor PC, 2004) son los únicos que informan **resultados a 1 año** en pacientes no respondedores a MTX, si bien el segundo estudio no reporta ACR70.

**Figura 16.** Resultados de Infliximab para ACR20 a 1 año, en pacientes no respondedores a MTX.



**Figura 17.** Resultados de Infliximab para ACR50 a 1 año, en pacientes no respondedores a MTX.



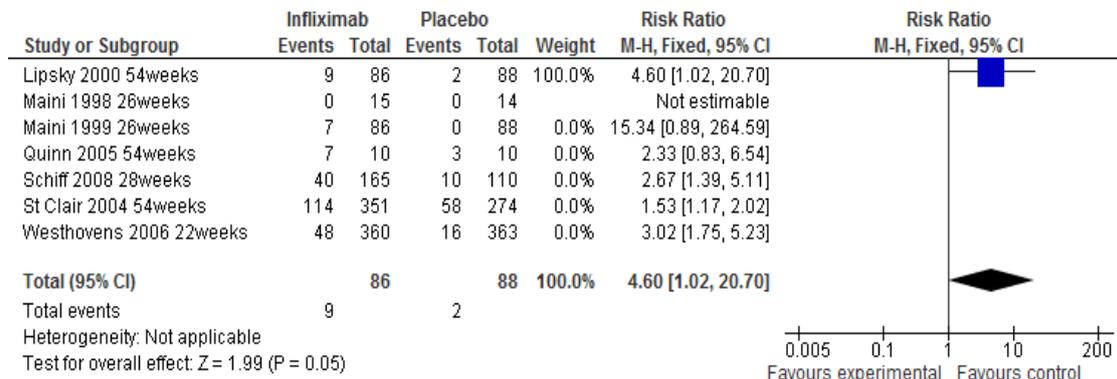


## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Figura 18.** Resultados de Infliximab para ACR70 a 1 año, en pacientes no respondedores a MTX.



Los **resultados a 1 año** muestran que la eficacia del tratamiento con Infliximab se mantiene.

### Rituximab (Mabthera®)

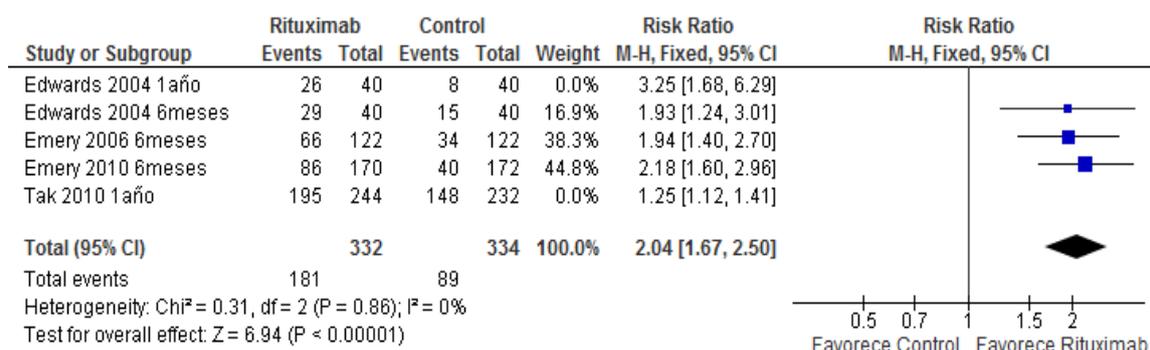
Los estudios con Rituximab incluyeron principalmente 3 poblaciones distintas: pacientes no tratados anteriormente con MTX, pacientes no respondedores a MTX y pacientes que además no respondieron a la terapia con anti-TNF $\alpha$  (biológico).

Los estudios que evaluaron la eficacia de Rituximab en pacientes no respondedores a MTX fueron: (Emery P, 2010) y (Edwards JC, 2004). Si bien el estudio (Emery P, 2006) incluyó pacientes no respondedores a al menos otro FARME o anti-TNF $\alpha$  además de MTX, sólo el 30% de los pacientes habían recibido terapia con anti-TNF $\alpha$ . Por esto se decidió incluir este estudio en el mismo subgrupo de análisis que (Emery P, 2010) y (Edwards JC, 2004).

Los estudios (Mease PJ, 2010) y (Cohen SB, 2006) incluyeron específicamente pacientes no respondedores a al menos un anti-TNF, siendo una evaluación como 3<sup>era</sup> línea. El estudio (Tak PP, 2010) incluyó pacientes no tratados anteriormente con MTX.

Para el análisis de eficacia a 6 meses se consideraron los estudios (Emery P, 2010), (Edwards JC, 2004) y (Emery P, 2006).

**Figura 19.** Resultados de Rituximab para ACR20 a 6 meses, en pacientes no respondedores a MTX.



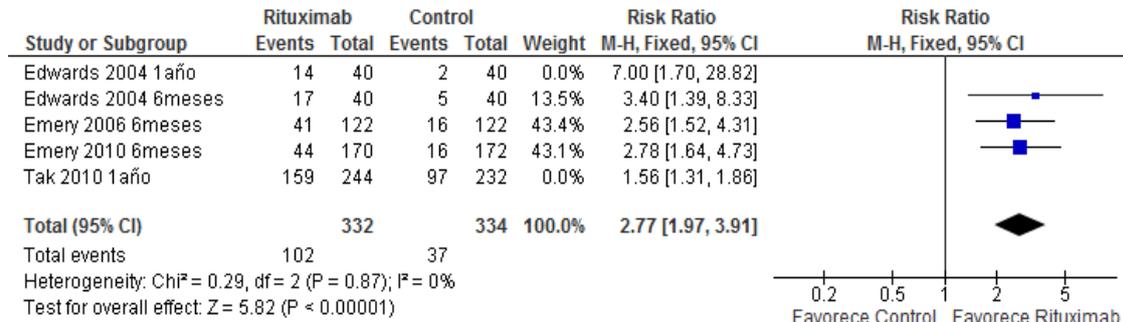


## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

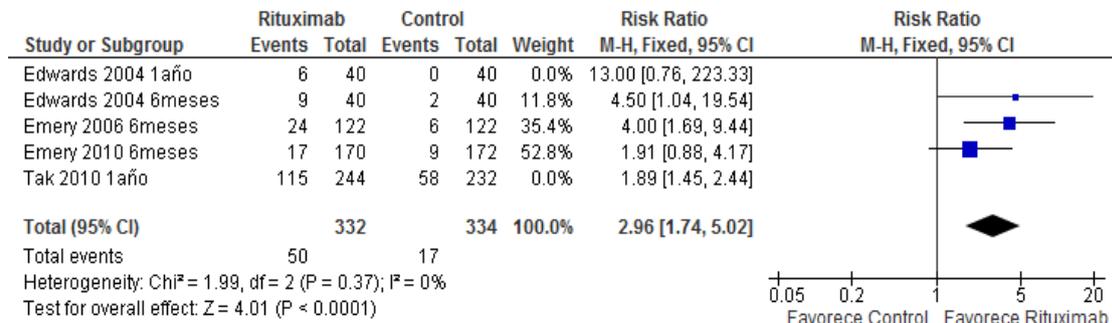
Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Figura 20.** Resultados de Rituximab para ACR50 a 6 meses, en pacientes no respondedores a MTX.



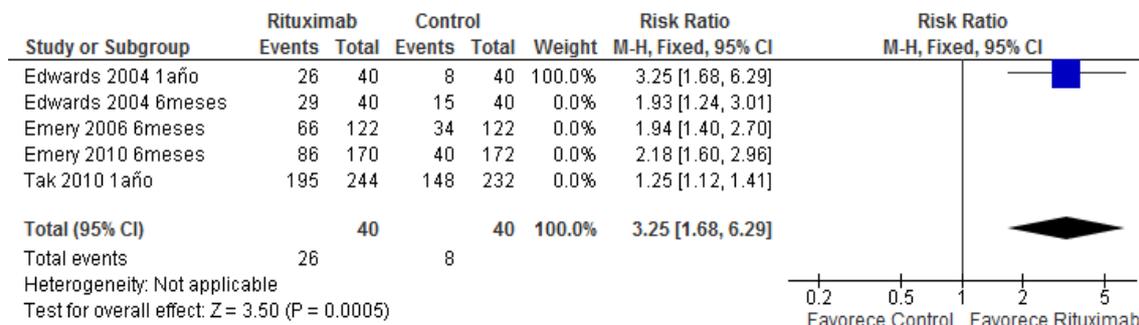
**Figura 21.** Resultados de Rituximab para ACR70 a 6 meses, en pacientes no respondedores a MTX.



El meta-análisis muestra un beneficio del tratamiento con Rituximab a 6 meses en pacientes no respondedores a MTX.

Únicamente el estudio (Edwards JC, 2004) reporta los resultados de eficacia a 1 año.

**Figura 22.** Resultados de Rituximab para ACR20 a 1 año, en pacientes no respondedores a MTX.



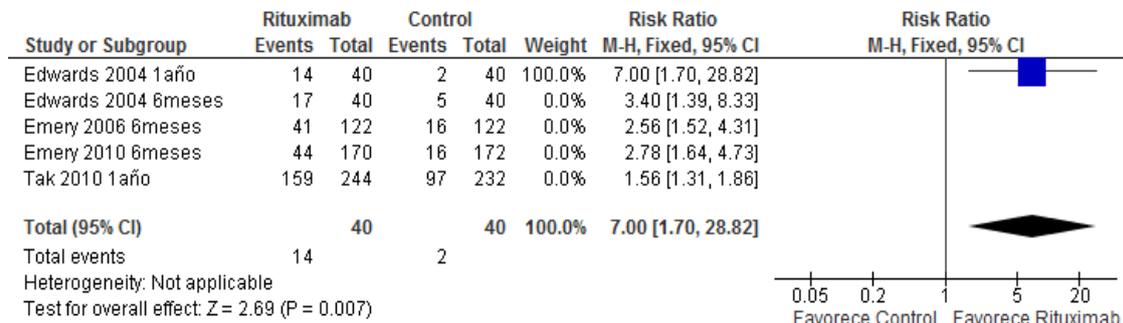


## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

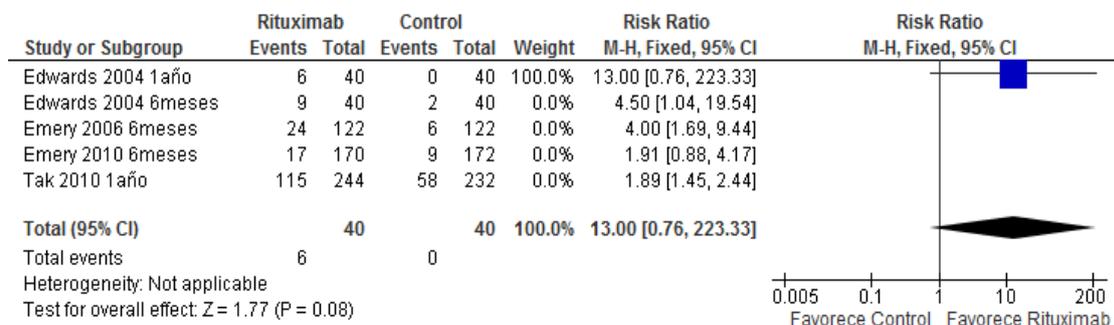
Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Figura 23.** Resultados de Rituximab para ACR50 a 1 año, en pacientes no respondedores a MTX.



**Figura 24.** Resultados de Rituximab para ACR70 a 1 año, en pacientes no respondedores a MTX.



El análisis de eficacia a 1 año muestra resultados favorables para ACR20 y ACR50. Sin embargo los resultados no son significativos para ACR70, debido al bajo número de pacientes incluidos en el estudio (Edwards JC, 2004). Debido a esto los resultados de Rituximab a 1 año no serán considerados en la comparación indirecta, tomando en cuenta además que el estudio incluyó solamente 40 pacientes por rama de tratamiento.

### **Tocilizumab (Actemra®)**

Los estudios (Choy EH, 2002), (Genovese MC, 2008), (Kremer JM, 2011), (Maini RN, 2006), (Nishimoto N, 2004), (Nishimoto N, 2007), (Nishimoto N, 2009) y (Smolen JS, 2008) incluyeron pacientes no repondedores a MTX u otros FARMES. El estudio (Choy EH, 2002) no evalúa la dosis de interés para el informe, el estudio (Nishimoto N, 2004) presenta resultados a 12 semanas, por lo que ambos estudios fueron eliminados del meta-análisis.

Por otro lado, el estudio (Nishimoto N, 2009) compara la eficacia de Tocilizumab 8 mg/Kg c4s versus MTX 8 mg c1s. La dosis de MTX es significativamente menor a las normalmente establecidas en los restantes ensayos de este medicamento (10-25 mg/Kg c1s). Los autores del estudio justifican que la menor dosis se debe a los siguientes motivos: *i)* es la máxima dosis autorizada en Japón, *ii)* el peso de los pacientes tuvo una media de 54 Kg, la cual es menor a



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

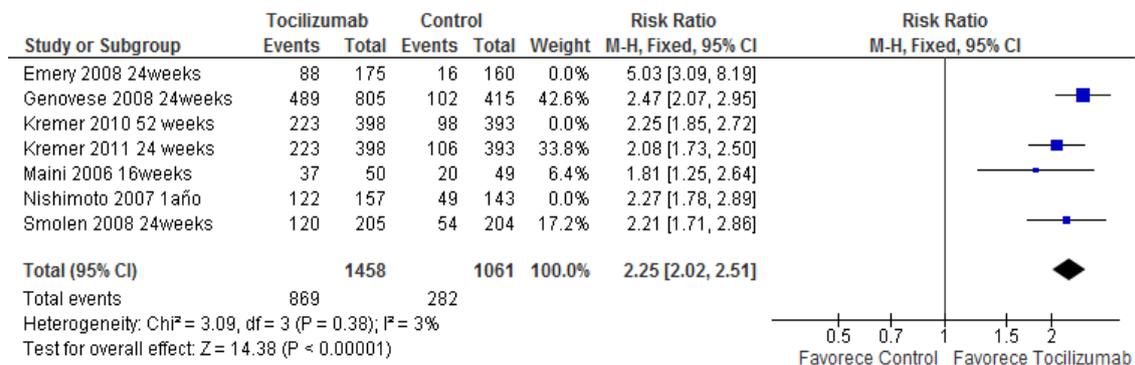
División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

los restantes estudios (frecuentemente en el entorno de 70 Kg) y *iii*) que los ensayos clínicos de ese país con MTX mostraron que la menor dosis establecida es segura y eficaz. Sin embargo se considera que justificar la menor dosis en base al menor peso de los pacientes no es totalmente adecuado debido a que, de todas formas, la media de la dosis en los restantes estudios (mayormente población occidental) tiene una media de 15 mg c1s, lo que es casi el doble que la definida para este estudio. Adicionalmente, esta dosis reducida implica una comparación cabeza a cabeza con ambos medicamentos en monoterapia, con una rama control que tiene una dosis significativamente menor del medicamento referencia. Considerando ambos aspectos, y si bien el ensayo tiene un diseño adecuado para evaluar la eficacia en población japonesa, no se considera correcto incluir este estudio en el meta-análisis.

El estudio (Emery P, 2008b) evalúa la eficacia de Tocilizumab en pacientes no respondedores a por lo menos 1 anti-TNF, por lo que es una 3<sup>era</sup> línea. El estudio (Jones G, 2010) fue realizado en pacientes que el tratamiento previo con MTX o FAMREs biológicos no había fracasado. Ambos estudios fueron eliminados del meta-análisis.

De los estudios incluidos en el meta-análisis, los **resultados a 6 meses** fueron los siguientes (Figura 25-27).

**Figura 25.** Resultados de Tocilizumab para ACR20 a 6 meses, en pacientes no respondedores a MTX y/u otros FARMES.



Para el análisis de ACR50 y ACR70 a 6 meses el estudio (Maini RN, 2006) aporta variabilidad al meta-análisis, obteniéndose valores de I<sup>2</sup> mayores a 50%. Esto se debe a que este estudio reporta los resultados de eficacia a 16 semanas, mientras que los restantes son a 24 semanas, mostrando un menor beneficio para el tratamiento con Tocilizumab. La variable de eficacia ACR tiene generalmente una respuesta ascendente durante los primeros 6 meses, por lo que la evaluación a distintos tiempos durante ese periodo puede generar variaciones relevantes en los resultados. Por esto se decidió excluir este estudio para el meta-análisis de ACR50 y ACR70.

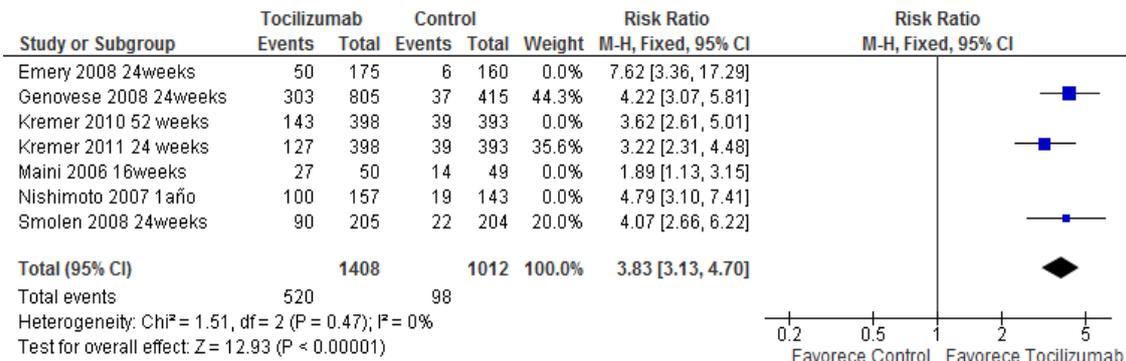


## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

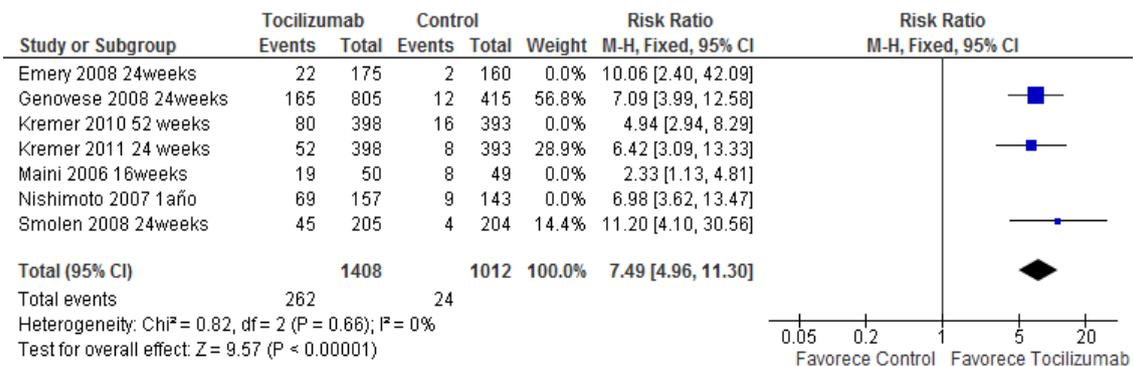
Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Figura 26.** Resultados de Tocilizumab para ACR50 a 6 meses, en pacientes no respondedores a MTX y/u otros FARMES.



**Figura 27.** Resultados de Tocilizumab para ACR70 a 6 meses, en pacientes no respondedores a MTX y/u otros FARMES.



Los resultados del tratamiento con Tocilizumab muestran un beneficio a 6 meses para las 3 variables de eficacia.

Los estudios que reportan **resultados a 1 año** son (Kremer JM, 2011) y (Nishimoto N, 2007). En el segundo estudio la dosis media de MTX fue de 7,1 mg C1s, situación análoga a la descrita para el estudio (Nishimoto N, 2009). Sin embargo, es este estudio solamente el 30% de los pacientes incluidos en la rama control recibieron MTX en monoterapia, lo que constituye una situación diferente en cuanto a la comparación entre tratamientos. Por esto, se decidió incluir ambos estudios en el meta-análisis a 1 año.

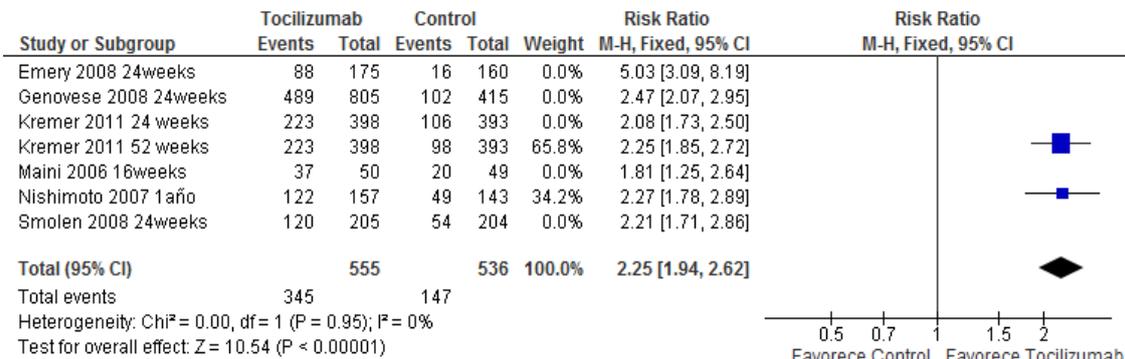


## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

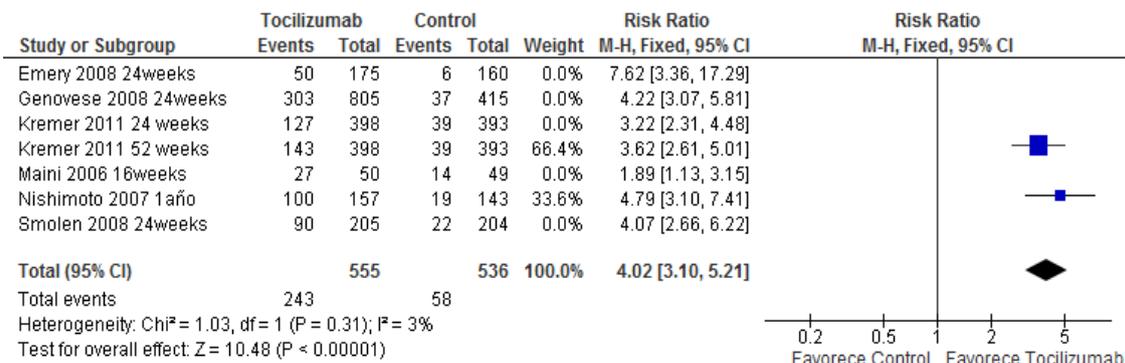
Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

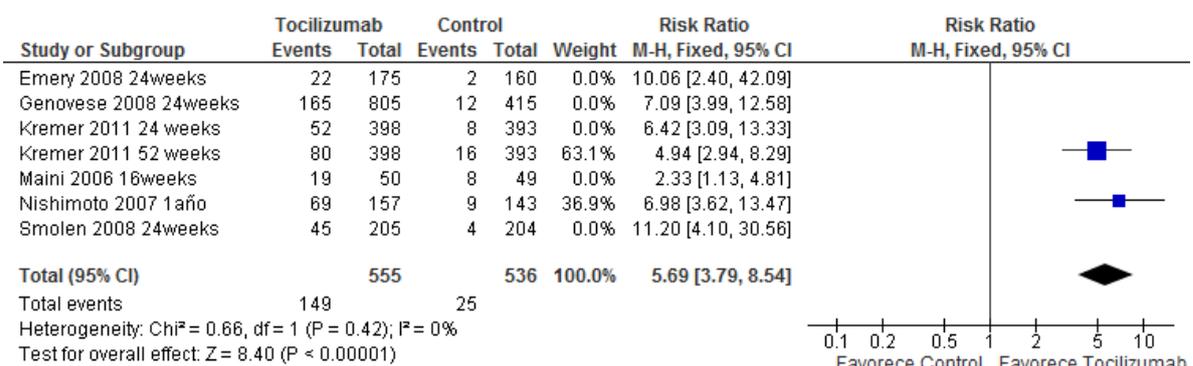
**Figura 28.** Resultados de Tocilizumab para ACR20 a 1 año, en pacientes no respondedores a MTX y/u otros FARMES.



**Figura 29.** Resultados de Tocilizumab para ACR50 a 1 año, en pacientes no respondedores a MTX y/u otros FARMES.



**Figura 30.** Resultados de Tocilizumab para ACR70 a 1 año, en pacientes no respondedores a MTX y/u otros FARMES.



Los resultados a 1 año continúan mostrando el beneficio observado a los 6 meses para las 3 variables de eficacia.

Las Figuras 31 y 32 resumen los resultados de los meta-análisis a 6 y 12 meses para los 5 fármacos.

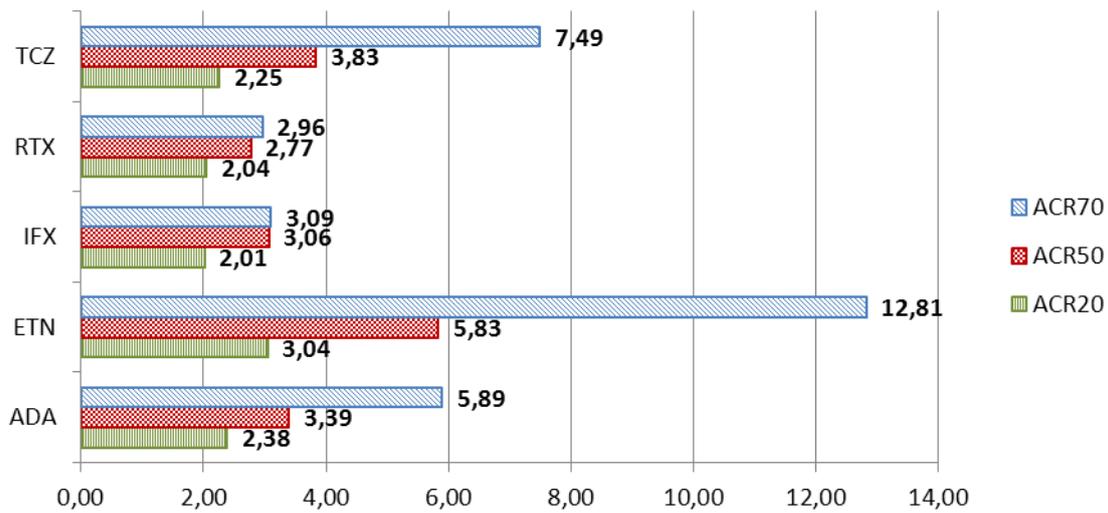


## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

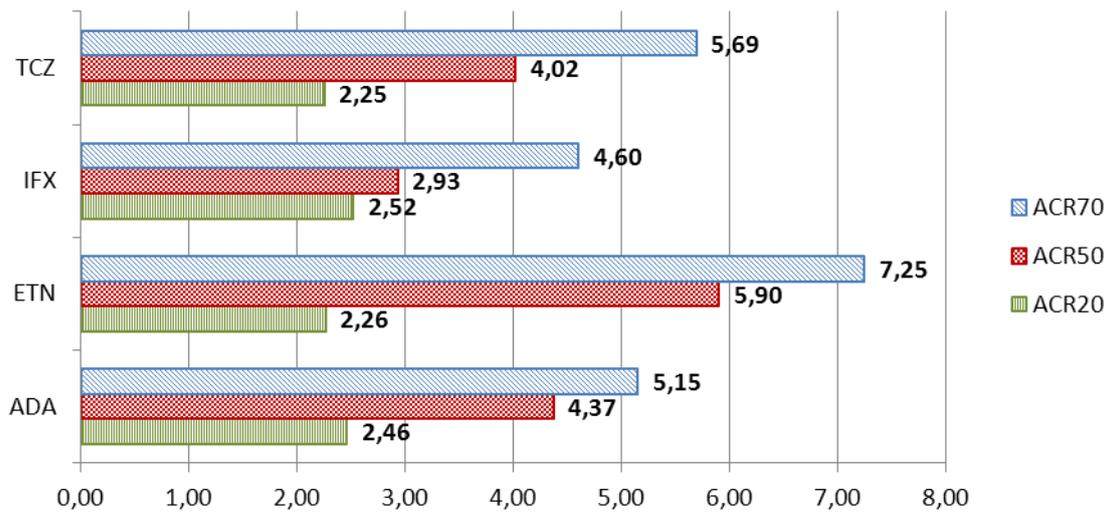
División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Figura 31.** Resultados de los meta-análisis a 6 meses.



TCZ: Tocilizumab; RTX: Rituximab; IFX: Infliximab; ETN: Etanercept; ADA: Adalimumab.

**Figura 32.** Resultados de los meta-análisis a 1 año.



TCZ: Tocilizumab; RTX: Rituximab; IFX: Infliximab; ETN: Etanercept; ADA: Adalimumab.



**Resultados de eficacia – Comparaciones indirectas**

*Eficacia de Rituximab y Tocilizumab en pacientes no respondedores a al menos a un FARME tradicional (2<sup>da</sup> línea de tratamiento).*

Como se indicó anteriormente, los resultados de los meta-análisis en pacientes no repondedores a al menos un FARME fueron los considerados para las comparaciones indirectas entre medicamentos. Las comparaciones incluyeron las variables ACR20/50/70 a 6 meses y 1 año, comparando Tocilizumab y Rituximab versus los medicamentos que ya se encuentran incluidos en el FTM (Adalimumab, Etanercept e Infliximab). Los resultados se resumen en las Tablas 6 y 7.

**Tabla 6.** Resultados de las comparaciones indirectas para Tocilizumab.

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab
<b>ACR20 – 6 meses</b>	0,945	0,740	1,12
RR	(0,659-1,36)	(0,415-1,32)	(0,780-1,61)
IC95%	0,989	0,935	0,954
Test de asociación			
<b>ACR50 – 6 meses</b>	1,13	0,657	1,252
RR	(0,825-1,55)	(0,373-1,16)	(0,705-2,22)
IC95%	0,706	0,417	0,998
Test de asociación			
<b>ACR70 – 6 meses</b>	1,27	0,585	<b>2,42</b>
RR	(0,696-2,32)	(0,156-2,191)	<b>(1,36-4,34)</b>
IC95%	0,669	0,649	<b>0,0450</b>
Test de asociación			
<b>ACR20 – 1 año</b>	0,915	0,996	0,893
RR	(0,671-1,25)	(0,650-1,53)	(0,534-1,492)
IC95%	0,778	0,993	0,813
Test de asociación			
<b>ACR50 – 1 año</b>	0,920	0,681	1,372
RR	(0,544-1,556)	(0,281-1,653)	(0,599-3,14)
IC95%	0,834	0,577	0,632
Test de asociación			
<b>ACR70 – 1 año</b>	1,105	0,785	1,24
RR	(0,498-2,45)	(0,184-3,35)	(0,26-5,89)
IC95%	0,853	0,807	0,839
Test de asociación			

RR: Riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Tabla 7.** Resultados de las comparaciones indirectas para Rituximab.

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab
<b>ACR20 – 6 meses</b>			
RR	0,857	0,671	1,02
IC95%	(0,575-1,28)	(0,367-1,23)	(0,681-1,51)
Test de asociación	0,979	0,904	0,994
<b>ACR50 – 6 meses</b>			
RR	0,817	<b>0,475</b>	0,905
IC95%	(0,538-1,24)	<b>(0,253-0,892)</b>	(0,479-1,712)
Test de asociación	0,660	<b>0,163</b>	0,999
<b>ACR70 – 6 meses</b>			
RR	0,503	<b>0,231</b>	0,958
IC95%	(0,252-1,00)	<b>(0,0590-0,902)</b>	(0,490-1,87)
Test de asociación	0,295	<b>0,165</b>	0,926

RR: Riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

No se realizaron las comparaciones indirectas a 1 año para Rituximab, debido a que este fármaco tiene un único estudio de 80 pacientes con este tiempo de seguimiento (40 por rama de tratamiento) en pacientes no respondedores a FARMES.

Tocilizumab presenta una ventaja en el ACR70 a 6 meses con respecto a Infliximab, la cual deja de ser significativa al año de tratamiento.

Rituximab presenta resultados desfavorables para ACR50 y 70 a 6 meses con respecto a Etanercept.

*Eficacia de Rituximab y Tocilizumab en pacientes no respondedores a al menos un anti-TNFα (3<sup>era</sup> línea de tratamiento).*

### **Rituximab (Mabthera®)**

Considerando los ensayos incluidos en este informe (Tabla 4), los estudios (Mease PJ, 2010), (Cohen SB, 2006) y (Emery P, 2006) incluyeron pacientes no respondedores a al menos 1 anti-TNF. Sin embargo, en el estudio (Emery P, 2006) sólo un 30% de los pacientes reclutados habían recibido terapia previa con anti-TNFα. Debido a esto no se incluyó este estudio en el meta-análisis.

En cuanto al estudio (Mease PJ, 2010), todos los pacientes incluidos recibieron dos dosis de RTX de 1000 mg cada una en los días 1 y 15. Posteriormente, en la semana 24 los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: i) re-tratamiento con RTX 2 x 1000mg y ii) placebo. Los parámetros ACR fueron informados para la semana 24 y 48. Este diseño permite principalmente evaluar la eficacia y seguridad del re-tratamiento con RTX en pacientes no respondedores a anti-TNFα. Los resultados para ACR20/50/70 en la semana 24 fueron



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

ligeramente superiores para el grupo asignado a ser re-tratado con placebo comparado con el grupo asignado a ser re-tratado con RTX (ACR20: 48% vs 45%; ACR50: 27% vs 21%; ACR70 11% vs 8%). Debe recordarse que todos los pacientes habían sido tratados con RTX en la semana 24.

Los resultados en la semana 48 muestran una mejora significativa únicamente para el ACR20 en los pacientes re-tratados con RTX versus placebo (54% vs 45% respectivamente,  $p = 0.0195$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas para ACR50 y ACR70. Estos resultados muestran que no se obtiene un beneficio relevante con el re-tratamiento con RTX a las 24 semanas (Mease PJ, 2010).

En el estudio (Cohen SB, 2006) los pacientes fueron aleatorizados en dos ramas de tratamiento (MTX + placebo vs MTX + RTX). La evaluación de eficacia a 6 meses muestra un aumento significativo en los pacientes que logran la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 para la rama de tratamiento con [RTX + MTX] comparado con [placebo + MTX] (ACR20: 51% vs 18%; ACR50: 27% vs 5%; ACR70 12% vs 1%, respectivamente). En cuanto a la seguridad, el estudio no reporta eventos adversos de relevancia que difieran a los ya conocidos para este medicamento.

En suma, Rituximab tiene un perfil de eficacia y seguridad aceptable en pacientes no respondedores a al menos un anti-TNF $\alpha$ .

### ***Tocilizumab (Actemra®)***

Considerando los estudios incluidos en este informe (Tabla 5) el ensayo (Emery P, 2008b) incluyó pacientes no respondedores a al menos 1 anti-TNF $\alpha$ , los cuales fueron randomizados en 3 ramas de tratamiento: i) Placebo + MTX 10-25 mg c1s; ii) TCZ 4 mg/Kg c4s + MTX 10-25 mg c1s y iii) TCZ 8 mg/Kg c4s + MTX 10-25 mg c1s. A los efectos de este informe, se consideraron únicamente los resultados de las ramas i) y iii) para las variables ACR20/50/70.

Los pacientes que recibieron TCZ lograron una mejor respuesta con respecto a la rama placebo en la semana 24: ACR20: 50,0% vs 10,1%; ACR50: 28,8% vs 3,8%; ACR70 12,2% vs 1,3%, respectivamente. Los resultados de seguridad no difieren de lo esperado para este medicamento.

En suma, Tocilizumab tiene un perfil de eficacia y seguridad aceptable en pacientes no respondedores a al menos un anti-TNF $\alpha$ .



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

*Comparación indirecta de Tocilizumab versus Rituximab en pacientes no respondedores a al menos un anti-TNF $\alpha$  (3<sup>era</sup> línea de tratamiento).*

Los resultados de la comparación indirecta muestra una ventaja para Tocilizumab en los pacientes que logran una respuesta ACR20 a 6 meses de tratamiento, con respecto a Rituximab. Para las restantes variables no hay diferencias significativas.

**Tabla 8.** Resultados de la comparación indirecta de Tocilizumab versus Rituximab.

	ACR20	ACR50	ACR70
<b>TCZ vs RTX 6 meses</b>			
RR	<b>1,79</b>	1,485	0,809
IC95%	<b>(1,01-3,18)</b>	(0,537-4,107)	(0,108-6,05)
Test de asociación	<b>0,116</b>	0,480	0,840

RR: Riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

Por otro lado, un estudio no controlado (registro post-marketing) de Rituximab muestra un beneficio del tratamiento con este fármaco en pacientes no respondedores a 2 anti-TNF $\alpha$  con respecto a pacientes tratados con un tercer anti-TNF $\alpha$  (Blom M, 2011).

### **Resultados de seguridad**

Para la evaluación de la seguridad de los fármacos incluidos en este informe se consideraron las revisiones (Singh JA, 2010) y (Singh JA, 2011).

En la revisión (Singh JA, 2010) las comparaciones indirectas resultaron significativas en algunas variables de seguridad (Tocilizumab no fue incluido en esta revisión). Adalimumab presentó un mayor abandono del tratamiento debido a efectos adversos comparado con Etanercept, con un odd ratio (OR) de 1,89 (IC95% [1,18-3,04]). Etanercept presentó un OR favorable para la misma variable comparado con Infliximab, siendo 0,37 con un IC95% de [0,19-0,70].

Por otro lado, el número necesario a tratar para producir un abandono debido a efectos adversos (NNT) fue de 39 para Adalimumab (IC95% [19-162] y de 18 para Infliximab (IC95% [8-72]) comparado con placebo. El valor de NNT no fue significativo para Etanercept comparado al placebo.

La revisión (Singh JA, 2011) incluye todos los fármacos incluidos en este informe. En concordancia con lo expuesto en el párrafo anterior, Etanercept se encuentra asociado a una



menor frecuencia de abandono del tratamiento debido a efectos adversos comparado con Infliximab (OR = 0,63; IC95% = [0,41-0,95]).

El análisis de eventos adversos serios mostró que un mayor riesgo de ocurrencia para fármacos anti-TNF $\alpha$  comparado con el control, mientras que esta misma comparación no resultó significativa para los FARME biológicos no anti-TNF $\alpha$ .

## Discusión

Para la discusión de los resultados es importante señalar que las comparaciones indirectas deben ser tomadas en cuenta considerando sus propias limitaciones. Si bien los resultados no tienen el mismo valor de evidencia de un ensayo cabeza a cabeza, las comparaciones indirectas son la mejor herramienta disponible hasta el momento, cuando es necesario comparar intervenciones sin este tipo de ensayos. Los resultados deben ser interpretados con más cautela en el caso de comparaciones indirectas de eventos adversos, principalmente los poco frecuentes. Esto se debe a que los ensayos incluidos en la revisión están diseñados para evaluar diferencias de eficacia respecto al tratamiento control y no seguridad.

Los ensayos que se encontraron en la bibliografía que comparan cabeza a cabeza FARMES biológicos, no fueron incluidos debido a que el diseño no responde a los objetivos planteados en este informe. Además, generalmente no tienen la cantidad suficiente de pacientes para encontrar diferencias significativas entre las ramas de tratamiento. Por esto, a pesar de las limitantes de las comparaciones indirectas mencionadas anteriormente, es la mejor alternativa metodológica disponible para aportar información sobre el ingreso de Rituximab y Tocilizumab al FTM.

### *Resultados de Seguridad y Eficacia – Comparaciones indirectas en pacientes no respondedores a MTX u otros FARMES (2<sup>da</sup> línea de tratamiento).*

**Tocilizumab** no presenta diferencias significativas a 6 meses y 1 año para ACR20/50/70, con respecto a Adalimumab y Etanercept. Sin embargo, Tocilizumab es superior a Infliximab para ACR70 a 6 meses, no presentando diferencias significativas para las restantes variables a los distintos tiempos de evaluación. En cuanto a la seguridad, Infliximab fue asociado en ambas revisiones a una mayor frecuencia de abandono del tratamiento debido a eventos adversos con respecto a Etanercept (Singh JA, 2010) y (Singh JA, 2011). Adalimumab presentó la misma tendencia únicamente en una de las revisiones (Singh JA, 2010). En concordancia con lo anterior, un estudio de registro que incluyó 4.706 pacientes mostró que el tratamiento con Infliximab como segundo anti-TNF $\alpha$  fue asociado a un mayor abandono del tratamiento (HR 3,22; IC95% [2.13-4.87]) (Gomez-Reino JJ, 2006). Además un meta-análisis que incluyó



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Adalimumab, Etanercept e Infliximab realizado en Brasil, concluyó que Infliximab presentó un mayor riesgo de abandono del tratamiento por falta de eficacia y por eventos adversos (Wiens A, 2010).

Por otro lado, Infliximab se administra vía intravenosa (IV), mientras que Adalimumab y Etanercept son de administración subcutánea. Esta diferente vía de administración adiciona un costo asociado a la infusión del medicamento para Infliximab, además de las implicancias evidentes que resultan para el paciente en tiempo, costos, riesgos y adición al tratamiento. Por último, en este informe no se ha realizado comparaciones indirectas de eficacia entre los 3 medicamentos financiados por el FNR, debido a que no era el objetivo de este trabajo.

Sin embargo, considerando el perfil de seguridad menos favorable que presenta Infliximab con respecto a Etanercept sumado a la vía de administración menos ventajosa, es posible concluir que es una alternativa terapéutica menos favorable. Adicionalmente, el estudio de registro (Hyrich KL, 2007) muestra que los pacientes no respondedores a un anti-TNF $\alpha$  y que son tratados con un segundo, tienen un mayor riesgo de no responder al segundo medicamento (HR: 2,7; IC95% [2,1-3,4]). En el mismo sentido, el estudio de registro (Gomez-Reino JJ, 2006) muestra que el tratamiento con un segundo anti-TNF $\alpha$  aumenta el riesgo de abandono del tratamiento. Una evaluación de tecnología publicada por el NICE que incluyó Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Rituximab y Abatacept para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes no respondedores a un anti-TNF $\alpha$ , concluyó que no hay evidencia de buena calidad sobre la eficacia del uso de un segundo anti-TNF $\alpha$ , si bien estudios observacionales sugieren que puede existir algún beneficio de magnitud incierta (NICE, 2010).

Esto sugiere que la cobertura de 3 anti-TNF $\alpha$  por el sistema de salud podría ser una estrategia sanitaria poco eficiente, ya que no se financian fármacos con otros mecanismos de acción.

Además de la ventaja de Tocilizumab para el ACR70 a 6 meses respecto a Infliximab, este último fármaco presentó un aumento de abandono del tratamiento debido a eventos adversos con respecto a Etanercept, mientras que esta diferencia no fue verificada para Tocilizumab. Por último, Tocilizumab e Infliximab tienen la misma vía de administración. Tomando en cuenta lo antes mencionado, se concluye que Tocilizumab podría ser una mejor alternativa terapéutica respecto a Infliximab.

La sustitución de Infliximab por Tocilizumab como 2<sup>da</sup> línea de tratamiento dejaría 3 fármacos con cobertura, teniendo uno de ellos un mecanismo de acción distinto, además de presentar las ventajas de eficacia y seguridad antes mencionadas. Sin embargo, Tocilizumab no demostró ser superior a Adalimumab y Etanercept, presentando la desventaja de ser de administración intravenosa. Por esto, no se consideraría adecuado introducir este medicamento como 2<sup>da</sup> línea de tratamiento.

Los resultados para **Rituximab** muestran una inferioridad en ACR70 a 6 meses con respecto a Adalimumab. En el mismo sentido, el tratamiento con Rituximab tiene resultados inferiores en ACR50/70 a 6 meses con respecto a Etanercept. Adicionalmente, Rituximab es de administración IV al igual que Infliximab, no habiendo diferencias significativas en las variables de eficacia evaluadas.



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Estos resultados indican que Rituximab no aporta un beneficio clínico con respecto a Adalimumab y Etanercept, incluso siendo una alternativa terapéutica menos favorable. Con respecto a Infliximab, ambos medicamentos tienen la misma vía de administración y un perfil de eficacia y seguridad que no difiere significativamente.

Por lo tanto, no parecería adecuado incluir a Rituximab como 2<sup>da</sup> línea de tratamiento.

### ***Resultados de Seguridad y Eficacia – Comparaciones directas e indirectas en pacientes no respondedores a al menos un anti-TNFα (3<sup>era</sup> línea de tratamiento).***

Tocilizumab y Rituximab mostraron ser eficaces como 3<sup>era</sup> línea de tratamiento para las variables de eficacia ACR20/50/70.

En la comparación indirecta, Tocilizumab mostró una ventaja respecto a Rituximab para ACR20 a 6 meses, sin diferencias significativas para los restantes parámetros. Por otro lado, Rituximab cuenta con un estudio de registro (Blom M, 2011) que muestra la eficacia del uso de este medicamento en lugar de indicar un tercer anti-TNFα en la práctica clínica.

### ***Consideraciones fármaco - económicas***

Actualmente se encuentra en proceso una evaluación costo-efectividad sobre la inclusión de Tocilizumab y Rituximab al FTM. Sin embargo, en este informe se incluyeron los costos del tratamiento con los distintos medicamentos. El cálculo del costo por paciente por año, consideró únicamente el precio del medicamento y el costo de una administración intravenosa. Debe considerarse que estos costos son conceptualmente distintos a los costos que son incluidos en los estudios de costo-efectividad, por lo que su interpretación debe tomarse con cautela (Tabla 8).

**Tabla 8.** Costo por paciente por año, determinado únicamente considerando el precio del medicamento y el costo de una infusión intravenosa (cuando corresponda).

Fármaco	Posología	Presentación	Precio de la presentación sin impuestos (\$U)	Costo tratamiento paciente (\$U)	Costo tratamiento paciente (USD) <sup>1</sup>
<b>Adalimumab</b>	40 mg c2s <sup>2</sup> .	2 jeringas pre llenadas de 40 mg de dosis.	██████	██████	██████
<b>Etanercept</b>	50 mg c1s.	2 jeringas pre llenadas de 50 mg de dosis.	██████	██████	██████
<b>Infliximab</b>	3 mg/Kg <sup>3</sup> en las semanas 0, 2 y 6. Luego c8s.	1 vial de 100 mg de dosis.	██████	██████ <sup>4</sup>	██████
<b>Rituximab</b>	1000 mg el día 1 y 15 <sup>5</sup> .	1 vial de 500 mg de dosis.	██████	██████	██████
<b>Tocilizumab</b>	8 mg/Kg c4s. <sup>3</sup>	1 vial de 200 mg de dosis. 1 vial de 80 mg de dosis.	██████ ██████	██████ <sup>6</sup>	██████

<sup>1</sup> \$U 20,5 = 1 USD.

<sup>2</sup> cXs: cada X semanas.

<sup>3</sup> Se consideró un peso de 70 Kg.

<sup>4</sup> Se consideraron 2 viales por dosis (200 mg). Adicionalmente se adicionó un costo de la infusión de ██████ equivalente al 80% del costo aportado por Roche. Se descontó un 20% debido a que este monto es el precio que ofrecen terceros por el servicio, por lo que no es el costo real de la infusión.

<sup>5</sup> Se consideró una única administración anual, debido a que la repetición a los 6 meses de la administración de Rituximab no ha demostrado una mejora significativa.

<sup>6</sup> El precio del medicamento fue aportado por Roche. La dosis resulta en 560 mg, por lo que fueron costeados 2 viales de 200 mg y 2 viales de 80 mg, más los costos de la infusión.

Los costos por pacientes por año tal cual fueron definidos para esta sección no deben ser considerados como los costos reales de tratar un paciente con éstos medicamentos, debido a que es necesario incluir otros factores (tratamiento de efectos adversos, beneficios obtenidos, etc). De todas formas, estos datos económicos permiten conocer el costo del tratamiento con las distintas alternativas terapéuticas incluidas en el informe.

El costo anual del tratamiento con Tocilizumab e Infliximab fue estimado en [REDACTED] y [REDACTED] respectivamente (ver página 46). Dado que Tocilizumab parece tener una mejor eficacia en ACR70 a 6 meses, una menor frecuencia de abandonos del tratamiento debido a eventos adversos y tomando en cuenta que el costo del tratamiento se incrementa en un 5,4% ([REDACTED]), se considera que no es necesario relizar una evaluación costo-efectividad para decidir la inclusión de Tocilizumab.

**La evaluación económica de la inclusión de Rituximab se realiza en informe separado.**

## Conclusión

**En cuanto a lo que respecta a la evaluación de eficacia, seguridad y vía de administración de los 5 medicamentos incluidos en este informe, se sugiere la siguiente cobertura:**

- 1. Tratamiento de pacientes no respondedores a Metotrexato u otro FARME (2<sup>da</sup> línea de tratamiento): Adalimumab y Etanercept.**
- 2. Tratamiento de pacientes no respondedores o intolerantes a al menos 1 anti-TNF $\alpha$  (3<sup>era</sup> línea de tratamiento): Tocilizumab.**
- 3. Tratamiento de pacientes no respondedores o intolerantes al tratamiento con Tocilizumab, o que tengan contraindicado el uso de los otros FARMEs biológicos: Rituximab (4<sup>ta</sup> línea).**

El tratamiento en 3<sup>era</sup> línea con Tocilizumab puede presentarse en 3 situaciones clínicas:

- i) pacientes no respondedores a 1 anti-TNF $\alpha$ ,
- ii) pacientes no respondedores a 2 anti-TNF $\alpha$  y
- iii) pacientes intolerantes a 1 anti- TNF $\alpha$ .

Los puntos i) y ii) plantean una decisión clínica que hasta el momento no se encuentra laudada. Sin embargo, considerando la opinión experta de la revisora clínica de este trabajo, se consideró más adecuado que la cobertura de Tocilizumab este disponible cuando un paciente no sea respondedor a 1 anti- TNF $\alpha$ , no teniendo que haber demostrado fracaso para ambos. Esto parece razonable desde el punto de vista farmacológico ya que someter a un paciente a una segunda terapia con el mismo blanco de acción que ha fracasado inicialmente, puede resultar una alternativa menos ventajosa que el tratamiento con Tocilizumab. De todas formas, el permitir el tratamiento con Tocilizumab luego de un primer fracaso con un anti-



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

TNF $\alpha$  deja liberado a decisión del médico tratante, el pasar a un segundo anti-TNF $\alpha$  o indicar Tocilizumab.

El tratamiento con Rituximab en pacientes no respondedores a Tocilizumab, no cuenta con evidencia clínica específica de esta indicación (no hay estudios que evalúen la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes no respondedores a anti TNF y a Tocilizumab). Sin embargo, esta decisión se tomó considerando la evidencia de Rituximab en pacientes no respondedores a al menos un anti-TNF $\alpha$ , los resultados obtenidos en la comparación indirecta con Tocilizumab y la posibilidad de la existencia de pacientes que sean intolerantes al tratamiento con Tocilizumab.

La inclusión de Tocilizumab no requiere de la elaboración de un estudio de costo-efectividad. La evaluación económica de la inclusión de Rituximab se realizará en informe aparte.

### **Resultados de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.*

*Clinical and Economic Overview: Biological Response Modifier Agents for Adults with Rheumatoid Arthritis (CADTH, 2010).*

Esta evaluación incluyó todos los medicamentos incluidos en este informe, excepto Tocilizumab. En las comparaciones indirectas no se encontró diferencias significativas en ACR50 para Adalimumab, Infliximab, Etanercept y Rituximab, para pacientes tratados anteriormente con Metotrexato. En pacientes con tratamiento previo con anti-TNF $\alpha$ , Rituximab mostró un beneficio clínico para ACR50. Sin embargo los estudios seleccionados para el meta-análisis consideraron distintos criterios de inclusión, por lo que no es posible comparar directamente con los resultados obtenidos en este estudio (CADTH, 2010).

*The Cochrane Collaboration.*

*Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Singh JA, 2010).*

Esta revisión sistemática y comparación indirecta incluyó a Adalimumab, Etanercept, Infliximab y Rituximab (además de otros fármacos), sin incluir a Tocilizumab.

Los resultados de eficacia considerando a ACR50 como variable principal tuvo los siguientes resultados en beneficio absoluto: Adalimumab 28%, Etanercept 36%, Infliximab 22% y Rituximab 31%, sin concluir diferencias significativas entre estos medicamentos en la comparación indirecta. Estos resultados no difieren significativamente a los obtenidos en este



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

informe en lo que respecta al ACR50, siendo Infliximab el que resulta en un menor beneficio entre los 3 anti-TNF $\alpha$ , aunque en forma no significativa.

En cuanto a seguridad, Adalimumab resultó en una mayor tasa de abandono de tratamiento comparado con Etanercept ( $p = 0,003$ ). De la misma forma, Etanercept presentó una menor tasa de abandono de tratamiento que Infliximab ( $p = 0,002$ ).

*National Institute for Health and Clinical Excellence.*

*Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (NICE, 2010a).*

En el Reino Unido están cubiertos por el sistema de salud: Adalimumab, Etanercept, Infliximab y Rituximab (para pacientes no respondedores a los fármacos anteriores). La evaluación del NICE concluyó que Tocilizumab no ha demostrado un beneficio clínico adicional respecto a Etanercept y Rituximab. Sin embargo debido a que Tocilizumab tiene un mecanismo de acción distinto, consideró que algunos pacientes no respondedores a los tratamientos cubiertos pueden verse beneficiados. En consecuencia, la conclusión final incluyó a Tocilizumab en pacientes no respondedores a anti-TNF $\alpha$  y Rituximab.

A diferencia del presente informe, la guía del NICE no informa sobre los resultados de la comparación indirecta de Tocilizumab versus Adalimumab e Infliximab. Sin embargo se menciona que considerar todos los anti-TNF en conjunto para la comparación indirecta no es adecuado, ya que se está “perjudicando” a Etanercept en la comparación. Esto significa que Etanercept tiene un mayor beneficio clínico que Adalimumab y/o Infliximab. A pesar de esto y considerando las vías de administración de los 3 anti-TNF, no se realizan consideraciones sobre esto. Por otro lado, no se discuten sobre las diferencias en seguridad que se mencionan en este informe.

*National Institute for Health and Clinical Excellence.*

*Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (NICE, 2010b).*

La principal conclusión de la guía indica que Rituximab en combinación con Metotrexate, es una opción de tratamiento recomendada en pacientes adultos con artritis reumatoidea severa que tuvieron una respuesta inadecuada o presentan intolerancia a FARMES incluyendo además al menos 1 anti-TNF $\alpha$ . La guía no realiza una comparación entre Rituximab y Tocilizumab en esta indicación.



## Bibliografía

**Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al** The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* - 1988. - 3 : Vol. 31. - págs. 315-24.

**Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Finck BK** A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* - 2000. - 22 : Vol. 343. - págs. 1586-93.

**Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, Gough A, Green M, McGonagle D, Adebajo A, Jarrett S, Doherty S, Hordon L, Melsom R, Unnebrink K, Kupper H, Emery P** Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* - 2008. - 10 : Vol. 59. - págs. 1467-74.

**Blom M, Kievit W, Donders AR, den Broeder AA, Straten VH, Kuper I, Visser H, Jansen TL, Brus HL, Branten AJ, van de Laar MA, van Riel PL** Effectiveness of a Third Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -blocking Agent Compared with Rituximab After Failure of 2 TNF-blocking Agents in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* - 2011. - Vol. PMID: 21885487. - pág. [Epub ahead of print].

**Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M, Tugwell P** Infliximab para el tratamiento de la artritis reumatoidea. *La Biblioteca Cochrane Plus.* - 2008. - 2.

**Blumenauer BT, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg MC, Tugwell P, Wells GA** Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* - 2003. - 3 : Vol. DOI: 10.1002/14651858.CD004525.

**Boers M, Tugwell P, Felson DT, van Riel PL, Kirwan JR, Edmonds JP, Smolen JS, Khaltsev N, Muirden KD** World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol Suppl.* - 1994. - Suppl : Vol. 41. - págs. 86-9.

**Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT** The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had... *Arthritis Rheum.* - 2006. - 1 : Vol. 54. - págs. 26-37.

**CADTH** Clinical and Economic Overview: Biological Response Modifier Agents for Adults with Rheumatoid Arthritis. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.* - 2010. - pág. [www.cadth.ca/media/pdf/TR\\_RA\\_Clinical\\_and\\_Economic\\_Overview\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR_RA_Clinical_and_Economic_Overview_e.pdf).

**Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A** The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* - 2001. - 11 : Vol. 60. - págs. 1040-5.



**Carmona L Cross M, Williams B, Lassere M, March L.** Rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol.. - 2010. - 6 : Vol. 24. - págs. 733-45..

**Choy EH Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, Cheung N, Williams B, Hazleman B, Price R, Yoshizaki K, Nishimoto N, Kishimoto T, Panayi GS** Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Arthritis Rheum. - 2002. - 12 : Vol. 46. - págs. 3143-50.

**Cohen SB Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC, et al** Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum. - 2006. - 9 : Vol. 54. - págs. 2793-806.

**Combe B Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Khandker R, Singh A, Wajdula J, Fatenejad S, et al** Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. Ann Rheum Dis. - 2009. - 7 : Vol. 68. - págs. 1146-52.

**Combe B Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Wajdula J, Fatenejad S, et al** Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. Ann Rheum Dis. - 2006. - 10 : Vol. 65. - págs. 1357-62.

**de Vries RR van der Woude D, Houwing JJ, Toes RE** Genetics of ACPA-positive rheumatoid arthritis: the beginning of the end?. Ann Rheum Dis. - 2011. - Suppl 1 : Vol. 70. - págs. i51-4.

**Deeks J Higgins J, Altman D** Analysing data and undertaking meta-analyses, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 (updated February 2008). - 2008.

**Edwards JC Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T** Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. - 2004. - 25 : Vol. 350. - págs. 2572-81.

**Emery P Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, Singh A, Pedersen RD, Koenig AS, Freundlich B** Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. Lancet. - 2008a. - 9636 : Vol. 372. - págs. 375-82.

**Emery P Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, Latinis K, Abud-Mendoza C, Szczepanski LJ, Roschmann RA, Chen A, Armstrong GK, Douglass W, Tyrrell H** Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's... Ann Rheum Dis. - 2010. - 9 : Vol. 69. - págs. 1629-35.



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Emery P Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM, et al** The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* - 2006. - 5 : Vol. 54. - págs. 1390-400.

**Emery P Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J** IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* - 2008b. - 11 : Vol. 67. - págs. 1516-23.

**Felson DT Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot R Jr, Paulus H, Strand V, et al.** American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* - 1995. - 6 : Vol. 38. - págs. 727-35.

**FNR** Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento de la Artritis Reumatoidea con Bloqueantes del Factor de Necrosis Tumoral (Anti-TNF) [Publicación periódica]. - 2010.

**Furst DE Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, Fischkoff SA, Chartash EK** Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* - 2003. - 12 : Vol. 30. - págs. 2563-71.

**Genovese MC McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ** Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug... *Arthritis Rheum.* - 2008. - 10 : Vol. 58. - págs. 2968-80.

**Gomez-Reino JJ Carmona L, et al.** Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther.* - 2006. - 1 : Vol. 8. - pág. R29.

**Higgins JP Altman DG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies.** In: **Higgins JP, Green S, editors** *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. In: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). - 2008.

**Hyrich KL Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ, et al.** Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* - 2007. - 1 : Vol. 56. - págs. 13-20.

**Jones G Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, Siri DA, Tomsic M, Alecock E, Woodworth T, Genovese MC** Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* - 2010. - 1 : Vol. 69. - págs. 88-96.



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, Tak PP, Broder MS, Yu E, Cravets M, Magrini F, Jost F** Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* - 2008. - 6 : Vol. 59. - págs. 785-93.

**Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, Dougados M, Burmester GR, Greenwald M, Kvien TK, Williams S, Hgerty D, Cravets MW, Shaw T** Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* - 2009. - 2 : Vol. 68. - págs. 216-21.

**Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK** Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized... *Arthritis Rheum.* - 2004. - 5 : Vol. 50. - págs. 1400-11.

**Kim HY et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *International Journal of Rheumatic Diseases.* - 2007. - 1 : Vol. 10. - págs. 9-16.

**Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M, et al** Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* - 2004. - 9410 : Vol. 363. - págs. 675-81.

**Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, Ambs P, Fleischmann R** Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention... *Arthritis Rheum.* - 2011. - 3 : Vol. 63. - págs. 609-21.

**Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN, et al** Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* - 2000. - 22 : Vol. 343. - págs. 1594-602.

**Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P** Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* - 1999. - 9194 : Vol. 354. - págs. 1932-9.

**Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M** Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose



weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* - 1998. - 9 : Vol. 41. - págs. 1552-63.

**Maini RN Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T, et al** Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* - 2006. - 9 : Vol. 54. - págs. 2817-29.

**Massardo L Suárez-Almazor ME, Cardiel MH, Nava A, Levy RA, Laurindo I, Soriano ER, Acevedo-Vázquez E, Millán A, Pineda-Villaseñor C, Galarza-Maldonado C, Caballero-Uribe CV, Espinosa-Morales R, Pons-Estel BA** Management of patients with rheumatoid arthritis in Latin America: a consensus position paper from Pan-American League of Associations of Rheumatology and Grupo Latino Americano De Estudio De Artritis Reumatoidea. *J Clin Rheumatol.* - 2009. - 4 : Vol. 15. - págs. 203-10.

**Mease PJ Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M, Agarwal S, Yin M, Kelman A** Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol.* - 2010. - 5 : Vol. 37. - págs. 917-27.

**Mease PJ Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, Kalsi J, Eames J, Leirisalo-Repo M** Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol.* - 2008. - 1 : Vol. 35. - págs. 20-30.

**Miyasaka N et al** Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol.* - 2008. - 3 : Vol. 18. - págs. 252-62.

**Moreland LW Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME** Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* - 1999. - 6 : Vol. 130. - págs. 478-86.

**Navarro-Sarabia F Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I** Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* - 2009. - 04 : Vol. DOI: 10.1002/14651858.CD005113.pub3.

**NICE** Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor: a systematic review and economic evaluation. National Institute for Health and Clinical Excellence.. - 2010b. - Vol. Guidance 195. - pág. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/RheumatoidArthritisAssessmentReport.pdf>.

**NICE** Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. National Institute for Health and Clinical Excellence. - 2010a. - Vol. NICE technology appraisal guidance 198. - pág. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13108/50413/50413.pdf>.



**Nishimoto N Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T** Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* - 2007. - 9 : Vol. 66. - págs. 1162-7.

**Nishimoto N Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T** Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor... *Mod Rheumatol.* - 2009. - 1 : Vol. 19. - págs. 12-9.

**Nishimoto N Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J, Kishimoto T** Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* - 2004. - 6 : Vol. 50. - págs. 1761-9.

**Quinn MA Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, Brown C, Fraser A, Jarret S, Emery P** Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a... *Arthritis Rheum.* - 2005. - 1 : Vol. 52. - págs. 27-35.

**Saag KG Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE** American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* - 2008. - 6 : Vol. 59. - págs. 762-84.

**Salaffi F De Angelis R, Grassi W** Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol.* - 2005. - 6 : Vol. 23. - págs. 819-28.

**Schiff M Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldate C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M** Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* - 2008. - 8 : Vol. 67. - págs. 1096-103.

**Silman AJ Pearson JE** Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* - 2002. - Suppl : Vol. 4. - págs. S265-72.

**Singh AJ Beg S, Lopez-Olivo MA** Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* - 2009. - 12 : Vol. DOI: 10.1002/14651858.CD008331.pub7.

**Singh JA Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Ghogomu ET, Tugwell P** Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Sao Paulo Med J.* - 2010. - 5 : Vol. 128. - págs. 309-10.



**Singh JA Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P** Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* - 2009. - Vol. 4.

**Singh JA Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R** Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* - 2011. - Vol. 16.

**Singh JA Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R** Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* - 2011. - 2 : Vol. 16. - pág. CD008794.

**Smolen JS Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R, et al** Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* - 2008. - 9617 : Vol. 371. - págs. 987-97.

**Smolen JS Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, et al** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* - 2010. - 6 : Vol. 69. - págs. 964-75.

**St Clair EW van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D, et al** Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* - 2004. - 11 : Vol. 50. - págs. 3432-43.

**SUR** Sociedad Uruguaya de Reumatología. Guía de Diagnóstico, Mediciones Clínicas y Tratamiento. - 2007.

**Tak PP Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, Hessey E, Chen A, Tyrrell H, Shaw TM, et al** Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* - 2010. - 1 : Vol. 70. - págs. 39-46.

**Taylor PC Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, Wagner CL, McClinton C, Maini RN** Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* - 2004. - 4 : Vol. 50. - págs. 1107-16.

**van de Putte LB Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, Settas L, Bijlsma JW, Todesco S, Dougados M, Nash P, Emery P, Walter N, Kaul M, Fischkoff S, Kupper H** Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* - 2004. - 5 : Vol. 63. - págs. 508-16.



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Comparaciones Indirectas de **Rituximab** y **Tocilizumab** versus Adalimumab, Etanercept e Infliximab para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea en Adultos.

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

**van der Heijde D Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, Tornero-Molina J, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, et al** Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* - 2006. - 4 : Vol. 54. - págs. 1063-74.

**Weinblatt ME Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK** Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* - 2003. - 1 : Vol. 48. - págs. 35-45.

**Weinblatt ME Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ** A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* - 1999. - 4 : Vol. 340. - págs. 253-9.

**Wells GA Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D** Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis . - Ottawa : Candian Agency for Drugs and Technology in Health, 2009.

**Wells GA Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D** Indirect Treatment Comparisson [computer program]. Version 1.0. - Ottawa : Canadian Agency for Drugs and Technology in Health, 2009.

**Westhovens R Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, Rahman MU, et al** The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* - 2006. - 4 : Vol. 54. - págs. 1075-86.

**Wiens A Venson R, Correr CJ, Otuki MF, Pontarolo R.** Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy.* - 2010. - 4 : Vol. 30. - págs. 339-53.