

Agentes biológicos y tofacitinib en artritis reumatoidea

**DOCUMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Nro. 181**

PROGRAMA DE ASISTENCIA TÉCNICA

**CONVENIO ENTRE LA FACULTAD DE MEDICINA U.B.A. Y EL
INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
JUBILADOS Y PENSIONADOS (INSSJP)**

**Diciembre 2016
Documento técnico**



**PROGRAMA de
EFECTIVIDAD
CLÍNICA**
Maestría de la
Universidad de Buenos Aires



IECS
INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Prof. Dr. Andrés Pichon-Riviere

Prof. Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García-Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

Lic. Daniel Comandé

Dra. Analía López

Dra. Lucila Rey Ares

Dra. Anastasia Secco

Dr. González Lucas

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Esta evaluación fue realizada por Docentes e Investigadores de la Maestría en Efectividad Clínica y del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), en el contexto del Programa de Asistencia Técnica incluido en el Convenio Específico entre la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Maestría en Efectividad Clínica) y el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP).

AGENTES BIOLÓGICOS Y TOFACITINIB EN ARTRITIS REUMATOIDEA

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, abatacept, tocilizumab, rituximab y tofacitinib, son efectivos para controlar la actividad de la artritis reumatoidea y mejorar la función física en aquellos pacientes con enfermedad activa y respuesta inadecuada o intolerancia a drogas modificadoras convencionales. No existe clara evidencia de que una droga sea superior a otra.

La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan su indicación en pacientes con enfermedad activa moderada a severa, con falla o intolerancia a una o más drogas convencionales y, para algunas de ellas, ante respuesta inadecuada a un primer agente biológico. Los agentes financiadores de salud relevados prestan cobertura a todas o a la mayoría de estas terapias en estos grupos de pacientes.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico. En nuestro país la prevalencia oscila entre 0,94 a 1,97 cada 1.000 personas.^{1,2} La tasa de incidencia estimada es de 18,5 casos cada 100.000 personas-año siendo mayor en mujeres (25,2; IC 95%: 22,4 - 28,0) que en hombres (8,8; IC 95%: 6,8 - 10,8).³

La AR tiene un curso lentamente progresivo que provoca destrucción articular, discapacidad y aumento de la mortalidad, siendo objetivos fundamentales el diagnóstico e inicio temprano del tratamiento, para lograr la remisión o al menos disminuir su actividad.⁴ El tratamiento se basa en el uso de drogas modificadoras de la enfermedad (DMAR); utilizándose inicialmente las convencionales (DMARc), entre las que se destaca el metotrexate (MTX).⁴⁻⁶

En los casos de respuesta inadecuada al primer y/o segundo tratamiento instaurado, existen otras opciones terapéuticas, como diferentes agentes biológicos y el tofacitinib.

2. LA TECNOLOGÍA

El adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol y golimumab son terapias biológicas que inhiben al factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), un mediador proinflamatorio que es en parte responsable del daño articular en la AR. El infliximab se administra en forma endovenosa, en semana cero, dos, seis y luego cada ocho semanas; la dosis inicial es 3 mg/kg. Los otros cuatro anti-TNF se administran en forma subcutánea: adalimumab 40 mg cada dos semanas; etanercept 50 mg por semana; certolizumab pegol 400 mg semana cero, semana dos y cuatro y luego 200 mg cada 15 días o 400 mg por mes; golimumab 50 mg por mes.⁷

El abatacept es un modulador selectivo de la activación de los linfocitos T. Se administra en forma endovenosa en dosis de 500 mg en personas con peso menor a 60 kg, 750 mg en pacientes entre 60 kg y 100 kg y 1.000 mg en pacientes con peso mayor a 100 kg. Inicialmente se administra en semana cero, dos y cuatro y luego cada cuatro semanas. También puede administrarse en forma subcutánea en dosis de 125 mg semana.⁷

El tocilizumab es un inhibidor de la interleuquina 6, una citoquina proinflamatoria. Se administra en forma endovenosa en dosis de 8 mg/kg/mes o subcutáneo en dosis de 162 mg/semana.⁷

Todos los agentes biológicos previamente mencionados están indicados en pacientes con AR activa, moderada a severa, que no han respondido a una o más DMARc o a agentes anti-TNF.⁴⁻⁶

El rituximab depleciona las células B CD 20 positivas. Se administra en forma endovenosa en dosis de 1.000 mg los días cero y 15. Pueden realizarse reinfusiones a las 24 semanas si hubo buena respuesta inicial y pérdida posterior de la misma. Está indicado en pacientes con AR activa, moderada a severa, con inadecuada respuesta a uno o más agentes anti-TNF.⁸

Si bien todos los agentes biológicos pueden indicarse como monoterapia, la combinación con metotrexate aumenta la eficacia.⁴

El tofacitinib es una pequeña molécula que inhibe selectivamente las janus kinasa 1 y 3. Se administra por vía oral en dosis de 5 mg dos veces al día y puede utilizarse sólo o en combinación con MTX u otra DMARc. Está aprobado para el tratamiento de la AR activa, moderada a severa, que no ha respondido a una o más DMARc (incluyendo el MTX) o a agentes biológicos.⁹

La comercialización de los medicamentos mencionados fueron aprobados por la Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*), y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina,¹⁰⁻³⁵ con excepción del tofacitinib el cual se encuentra aún bajo revisión por parte de la EMA.³⁶

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de diferentes agentes biológicos (adalimumab, abatacept, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) y tofacitinib para el tratamiento de la artritis reumatoidea.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente

estrategia: (Therapy/Broad[filter]) AND (biological disease modifying antirheumatic drugs OR tofacitinib AND rheumatoid arthritis).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diversos sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Se realizó un esfuerzo adicional para identificar aquellos estudios que priorizaran la inclusión de pacientes mayores de 65 años.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron tres RS, diez guías de práctica clínica, tres ETS, cinco informes de políticas de cobertura.

Una RS con meta-análisis de la Colaboración Cochrane publicada en 2016, (79 ECAs; n=32.874 pacientes) mostró que los agentes biológicos asociados a MTX u otros DMARc producen una mejoría en los signos y los síntomas de la enfermedad significativamente superior respecto al comparador (generalmente MTX) según los criterios de respuesta del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR, su sigla del inglés *American College of Rheumatology*, más detalle en el Anexo I), observándose una mayor probabilidad de lograr una respuesta ACR 50 (RR 2,71; IC 95%: 2,36 – 3,10).³⁷ La probabilidad de alcanzar una respuesta ACR 50 de los diferentes agentes anti-TNF (OR 3,23; IC 95%: 2,75 – 3,79), otros agente biológicos no anti-TNF (OR 2,99; IC 95%: 2,36 – 3,74) y el tofacitinib combinados con MTX fue siempre superior al comparador (OR 3,75; IC 95%: 2,35 – 5,43). Basados en comparaciones directas, el uso de agentes biológicos combinado con MTX u otros DMARc, también se asoció con un incremento en la proporción de pacientes que lograron la remisión de la enfermedad (ver Anexo I para su definición; RR 2,81; IC 95%: 2,23 – 3,53) y refirieron una mejoría en la función física medida por Cuestionario de Valoración Funcional y de Salud (HAQ, su sigla del inglés *Health Assessment Questionnaire*; diferencia de medias: -0,25; IC 95%: -0,28 a -0,22). Respecto a la progresión radiológica (índice de Sharp/van der Heijde: 0 a 448), ésta se redujo significativamente en los pacientes tratados con agentes biológicos con MTX u otros DMARc versus el comparador (diferencia de medias: -2,61; IC 95%: -4,08 a -1,14). La reducción absoluta fue pequeña (-0,58%; IC 95%: -0,91% a -0,25%) y de significancia clínica incierta. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones indirectas entre los diferentes agentes biológicos y tofacitinib en ninguno de los

desenlaces analizados, concluyendo que todos los agentes parecerían tener una eficacia similar.

Una RS publicada en 2014 acerca de la eficacia y seguridad de tofacitinib, reportó los resultados respecto a la progresión radiológica, encontrándose diferencias estadísticamente significativas a favor de tofacitinib en el dominio del puntaje de estrechamiento del espacio articular del índice de Sharp/van der Heijde.³⁸

Al evaluar la capacidad de lograr una respuesta ACR 50, un meta-análisis de comparaciones indirectas publicado en 2015 (54 estudios; n=20.000 pacientes) posiciona a los agentes biológicos combinados con DMARc en el siguiente orden decreciente de efectividad: certolizumab, tocilizumab, anakinra, rituximab, golimumab/infliximab/abatacept y adalimumab/etanercept. No aclaran si alguna de ellas es significativamente mejor a otra.³⁹

Guías de Práctica Clínica

La Sociedad Argentina de Reumatología menciona que el tofacitinib, al igual que los cinco anti-TNF, el abatacept y tocilizumab, están indicados en pacientes con AR activa, moderada a severa, que no ha respondido a uno o más DMARs (incluyendo MTX) u otros agentes biológicos. Mientras que el rituximab estaría indicado solo ante falla a anti-TNF^{4,9}

El Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR) recomienda, en pacientes con AR temprana o establecida, moderada a severa que presenten falla, al menos de tres meses, al tratamiento con DMARc monoterapia, la terapia combinada con DMARc o la adición de un agente biológico. En la AR establecida, consideran al tofacitinib como una alternativa más en esta situación, mientras que en la AR temprana recomiendan considerar a los agentes biológicos por sobre éste.⁵

La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, su sigla del inglés *European League against Rheumatism*), recomienda ante falla a monoterapia con DMARc y factores de mal pronóstico, ó en ausencia de estos factores y falla a combinación de DMARc, la utilización de un anti-TNF, abatacept, tocilizumab o, en ciertas circunstancias, rituximab. Ante falla al tratamiento a un primer agente biológico, consideran utilizar otro agente biológico o tofacitinib.⁶

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*), recomiendan utilizar adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab o abatacept, en combinación con MTX, como opciones de tratamiento en AR severa medida por la escala de actividad de la enfermedad (DAS28, su sigla del inglés

Disease Activity Score 28; más detalle en el Anexo I) y falta de respuesta a la terapia intensiva con el uso combinado de DMARc. En caso de contraindicación o intolerancia al MTX, tanto adalimumab, etanercept, certolizumab pegol o tocilizumab podrían utilizarse como monoterapia. Recomiendan continuar el tratamiento solo si hay una respuesta al menos moderada a los seis meses.⁷ El rituximab en combinación con MTX es mencionado como una alternativa en pacientes con AR con actividad severa que han presentado respuesta inadecuada o intolerancia a otras DMARc, incluyendo al menos un agente anti-TNF. Los ciclos con rituximab no deberían administrarse con una frecuencia menor a seis meses y el tratamiento solo debería continuarse si hay una respuesta adecuada y mantenida con el re-tratamiento, considerando respuesta adecuada a una mejoría del DAS 28 de al menos 1,2 puntos.⁸

En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social recomienda agregar una segunda DMARc ante falla a monoterapia con MTX, siendo una recomendación más débil la indicación de agentes biológicos en esta situación, así como la de tofacitinib ante falla a la combinación de DMARc o biológicos.⁴⁰

El Ministerio de Salud de Chile y la Sociedad Brasileira de Reumatología recomiendan la utilización de agentes biológicos en aquellos pacientes con mala respuesta clínica o intolerancia al uso en dosis y tiempo adecuado de al menos dos DMARc. Ante factores de mal pronóstico recomiendan la terapia con biológicos cuando hay falla a una sola DMARc.^{41,42} Respecto al rituximab, la Sociedad Brasileira, lo recomiendan en situaciones especiales o ante falla a anti-TNF.

El Colegio Mexicano de Reumatología recomienda utilizar agentes biológicos como una alternativa (siendo otra la terapia combinada con DMARc), ante falla a un DMARc (preferentemente MTX), siendo el rituximab una opción válida en situaciones particulares o ante falla a anti-TNF.⁴³

Un reporte elaborado por la Agencia de Investigación y Calidad Sanitaria (AHRQ, su sigla del inglés *Agency for Healthcare Research and Quality*) menciona que si bien en comparaciones indirectas observaron una mayor probabilidad de alcanzar una respuesta ACR 50 con etanercept y golimumab, frente a otros agentes biológicos (abatacept, adalimumab, anakinra, infliximab, rituximab, y tocilizumab), debido a la escasez de estudios y que los datos muestran una eficacia similar no hay aval suficiente para recomendar un agente por sobre otro.⁴⁴

Un informe de la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) recomienda en los pacientes con respuesta insuficiente a una DMARc, uno de los siguientes agentes

biológicos: abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, or infliximab, combinados con MTX u otra DMARc. La calidad de la evidencia acerca del certolizumab al momento de la realización del reporte, fue considerada limitada. Respecto al rituximab afirman que la indicación en el sistema de salud canadiense es ante falla a anti-TNF.⁴⁵ En otro informe acerca del tratamiento con agentes biológicos en pacientes con falla a un anti-TNF, menciona que tanto la calidad de la evidencia como las recomendaciones de las guías de práctica clínica son variadas, no estableciendo ninguna posición respecto a la elección de un fármaco por sobre otro.⁴⁶

Políticas de Cobertura

El Sistema Único de Recupero de Argentina contempla el reintegro de los agentes biológicos y tofacitinib en pacientes con AR activa moderada a severa con falla a una o más DMARc.⁴⁷ Financiadores privados de Estados Unidos (como Aetna y Blue Cross Blue Shield Missisipi) prestan cobertura a todos los agentes biológicos y a tofacitinib en AR modera a severa con falla a DMARc, aunque en algunos casos debe existir falla previa o intolerancia a infliximab, etanercept, adalimumab o golimumab.^{48,49} El Sistema de Salud de Brasil cubre los cinco anti-TNF ante falla de al menos dos DMARc y, a abatacept, tocilizumab y rituximab ante falla a anti-TNF.^{50,51} El Fondo Nacional de Recursos de Uruguay cubre infliximab, etanercept, adalimumab y tocilizumab en pacientes con AR con actividad grave y falla al menos dos DMARc convencionales por un mínimo de seis meses y brinda cobertura a rituximab ante falla a anti-TNF o a tocilizumab.⁵²

BIBLIOGRAFÍA

1. Spindler A, Bellomio V, Berman A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(6):1166-1170.
2. Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Argentina: a capture-recapture study in a city of Buenos Aires province. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2010;16(7):317-321.
3. Di WT, Vergara F, Bertiller E, et al. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis in a Health Management Organization in Argentina: A 15-year Study. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(7):1306-1311.
4. Sociedad Argentina de Reumatología. Actualización de las Guías de Práctica Clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. 2013: http://www.reumatologia.org.ar/docs/guias_sar_2013.pdf. Accessed 08 02 2016.
5. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research*. 2016;68(1):1-25.
6. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):492-509.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed. 2016: nice.org.uk/guidance/ta375. Accessed 08 02 2016.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. 2010: nice.org.uk/guidance/ta195. Accessed 08 01 2016.
9. Sociedad Argentina de Reumatología. Citera G, Schneeberger E. Tofacitinib. Actualización de las Guías de Práctica Clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. 2014: http://www.reumatologia.org.ar/publicaciones_guiaspractica.php. Accessed 08 02 2016.
10. Food and Drug Administration (FDA). Humira® (adalimumab) Prescribing Information. Initial U.S. Approval. 2002: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125057s0276lbl.pdf. Accessed 08 02 2016.
11. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information. CIMZIA (certolizumab pegol) injection, for subcutaneous use. Initial U.S. Approval. 2008: http://www.ucb.com/up/ucb_com_products/documents/CIMZIA_Current_COL_10_2_015.pdf. Accessed 08 01 2016.
12. Food and Drug Administration (FDA). Enbrel (Etanercept) Product Approval Information - Licensing Action. 1998: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm088659.pdf>. Accessed 08 01 2016.
13. Food and Drug Administration (FDA). Remicade (Infliximab) Product Approval Information - Licensing Action. 1998: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm107700.pdf>. Accessed 08 01 2016.
14. Food and Drug Administration (FDA). Simponi (Golimumab). Letter approval. 2009: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2009/125289s000ltr.pdf. Accessed 08 01 2016.
15. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information. Orencia (abatacept) for injection for intravenous use injection, for subcutaneous use. Initial U.S. Approval. 2005: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125118s0138lbl.pdf. Accessed 08 01 2016.
16. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information. ACTEMRA® (tocilizumab) injection, for intravenous use injection, for subcutaneous use. Initial U.S. Approval. 2010: http://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf. Accessed 08 01 2016.

17. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information. Rituxan (rituximab) Injection for Intravenous Use. Initial U.S. Approval. 1997:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s5311lbl.pdf
Accessed 08 01 2016.
18. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information. XELJANZ® (tofacitinib) tablets for oral administration. Initial U.S. Approval. 2012:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203214s000lbl.pdf.
Accessed 08 01 2016.
19. European Medicine Agency (EMA). Enbrel. Etanercept. EMA/398383/2014.
EMA/H/C/000262.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000262/WC500027364.pdf. Accessed 08 01 2016.
20. European Medicine Agency (EMA). Humira. Adalimumab. EMA/CHMP/420642/2016.
EMA/H/C/000481.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf. Accessed 08 01 2016.
21. European Medicine Agency (EMA). Remicade. Infliximab. EMA/76495/2012.
EMA/H/C/000240.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000240/WC500050883.pdf. Accessed 08 01 2016.
22. European Medicine Agency (EMA). Simponi. Golimumab. EMA/829967/2015.
EMA/H/C/000992.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000992/WC500052370.pdf. Accessed 08 01 2016.
23. European Medicine Agency (EMA). Cimzia. Certolizumab pegol. EMA/831922/2015.
EMA/H/C/001037.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001037/WC500069733.pdf. Accessed 08 01 2016.
24. European Medicine Agency (EMA). Orencia. Abatacept. EMA/335196/2015.
EMA/H/C/000701.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000701/WC500048936.pdf. Accessed 08 01 2016.
25. European Medicine Agency (EMA). MabThera. Rituximab. EMA/424820/2016.
EMA/H/C/000165.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000165/WC500025815.pdf. Accessed 08 01 2016.
26. European Medicine Agency (EMA). RoActemra. Tocilizumab. EMA/462803/2016.
EMA/H/C/000955.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000955/WC500054886.pdf. Accessed 08 01 2016.
27. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Enbrel / etanercept. Disposición 5507. 2013:
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2013/dispo_5507-13.pdf. Accessed 08 01 2016.
28. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Humira/ Adalimumab. Disposición 0559. 2012:
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2012/Dispo_0559-12.pdf. Accessed 08 01 2016.
29. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Remicade/ Infliximab. Disposición 2093. 2013:
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2013/Dispo_2093-13.pdf. Accessed 08 01 2016.
30. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Simponi/ Golimumab. Disposición 5544. 2012:
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2012/Dispo_5544-12.pdf.
Accessed 08 01 2016.
31. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cimzia/ Certolizumab. Disposición 7564. 2013:
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2013/Dispo_7564-13.pdf.
Accessed 08 01 2016.
32. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Actemra/ Tocilizumab. Disposición 2887. 2012:
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2012/Dispo_2887-12.pdf. Accessed 08 01 2016.

33. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Orencia- Abatacept. Disposición 7877. 2013: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2013/Dispo_7877-13.pdf. Accessed 08 01 2016.
34. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Mabthera/ Rituximab. Disposición 3563. 2012: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2012/Dispo_3563-12.pdf. Accessed 08 01 2016.
35. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Xeljanz/ Tofacitinib. Disposición 1182. 2015: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2015/Dispo_1182-15.pdf. Accessed 08 01 2016.
36. Pfizer Announces European Medicines Agency Accepted for Review Its Marketing Authorization Application for XELJANZ® (Tofacitinib Citrate) for the Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. 2016: http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_announces_european_medicines_agency_accepted_for_review_its_marketing_authorization_application_for_xeljanz_tofacitinib_citrate_for_the_treatment_of_moderate_to_severe_rheumatoid_arthritis. Accessed 08 01 2016.
37. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(5):Cd012183.
38. Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clinical therapeutics*. 2014;36(7):1074-1086.
39. Tvette IF, Natvig B, Gasemyr J, Meland N, Roine M, Klemp M. Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis. *PloS one*. 2015;10(9):e0137258.
40. Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. 2014: http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Documents/Artritis_Reumatoidea/GPC_AR_COMPLETA.pdf. Accessed 08 01 2016.
41. Ministerio de Salud Chile. Guía Clínica Artritis Reumatoide. 2014: http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC_Artritis.pdf. Accessed 08 01 2016.
42. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, et al. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Revista brasileira de reumatologia*. 2013;53(2):158-183.
43. Cardiel MH, Diaz-Borjon A, Vazquez del Mercado Espinosa M, et al. Update of the Mexican College of Rheumatology guidelines for the pharmacologic treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatologia clinica*. 2014;10(4):227-240.
44. Singh JA, Cameron DR. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of drug therapy for rheumatoid arthritis (RA) in adults--an update. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2012;18(4 Supp C):S1-18.
45. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Biological Response Modifier Agents for Adults with Rheumatoid Arthritis. 2010: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/Biologics_for_RA_TRP_Final_Recommendations_e.pdf. Accessed 07 12 2016.
46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Biologic Switching for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines. 2015: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/dec-2015/RC0732_Biologic_Switching_in_RA_Final.pdf. Accessed 07 12 2016.
47. Superintendencia de Servicios de Salud. Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 1048/2014. 2014: <http://iisss.com.ar/resolucion-1048/>. Accessed 07 12 2016.
48. Aetna, Inc. Immunological Agents - Immunosuppressants. 2016: http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2015/MUSC/immunologicalagents_rheumatoid_arthritis.html. Accessed 07 12 2016.
49. Blue Cross Blue Shield Missisipi. Anti-Rheumatic Biologics. Policy Number: L.5.01.404. 2016: http://www.bcbsms.com/index.php?q=provider-medical-policy-search.html&action=viewPolicy&path=/policy/emed/Anti-Rheumatic_Biologics.html. Accessed 01 12 2016.
50. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Medicamentos Biológicos(infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatóide. Brasil; 2012:

- <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Biologicos-ArtriteReumatoide-final.pdf>. Accessed 28 12 2016.
51. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Abatacepte para o tratamento da Artrite Reumatoide Moderada a Grave. N 133. Brasil; 2015: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Abatacepte-SC_final.pdf. Accessed 28 12 2016.
52. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Tratamiento de artritis reumatoidea. Terapias con biológicos. Anti Factor de Necrosis Tumoral, Tocilizumab y Anti – CD20. Normativa de cobertura. 2015: [http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat areumat oidea_v2016.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_areumat oidea_v2016.pdf). Accessed 28 12 2016.

Anexo I: CRITERIOS UTILIZADOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA

Tabla 1. Criterios de respuesta ACR.⁴

Dominios	
1	% mejoría en el recuento de articulaciones dolorosas.
2	% mejoría en el recuento de articulaciones inflamadas.
3	% de mejoría en 3/5 de los siguientes ítems:
A	Evaluación global del paciente (EVA)
B	Evaluación global del médico (EVA)
C	Dolor por el paciente (EVA)
D	Discapacidad (utilizando cuestionario HAQ: <i>Health Assessment Questionnaire</i>)
E	Eritrosedimentación o proteína C reactiva

El porcentaje de respuesta puede ser al 20, 50, 70 o el número que se desee.

Tabla 2. DAS 28.⁴

Criterio	
1	Número de articulaciones dolorosas (N.A.D.). Rango: 0-28.
2	Número de articulaciones tumefactas (N.A.T.). Rango 0-28.
3	Eritrosedimentación o Proteína C Reactiva.
4	Evaluación global de la enfermedad por el paciente, por EVA. Rango 0-100.

Interpretación del DAS 28:

DAS28 <2,6 = remisión.

DAS28 ≤3,2 = baja actividad.

DAS28 >3,2 - ≤ 5,1 = moderada actividad.

DAS28 >5,1 = alta actividad.

También puede utilizarse un valor < 1,6 para remisión.

Un cambio en el DAS28 de 1,2 se considera significativo.

Tabla 3. Criterios de respuesta EULAR (DAS 28) .⁴

Cambio entre la actividad basal y la modificación de la misma luego del tratamiento.

↓Actividad /Variación ⇒	DAS28 > 1,2	DAS28 ≤ 1,2 y >0,6	DAS28≤ 0,6
Baja (DAS28 ≤3,2)	Buena respuesta	Respuesta moderada	Sin respuesta
Moderada (DAS28>3,2 y ≤5,1)	Respuesta moderada	Respuesta moderada	Sin respuesta
Alta (DAS28 > 5,1)	Respuesta moderada	Sin respuesta	Sin respuesta

Evaluación de la discapacidad

Se utiliza el cuestionario autoadministrado HAQ. Se considera un cambio clínicamente significativo a una variación de 0,25 unidades de HAQ. Un HAQ >1,25 refleja enfermedad severa. Un HAQ ≥0,87 se asocia a discapacidad laboral.