



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 037-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOFACITINIB, ABATACEPT,
TOCILIZUMAB Y ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA MODERADA A
SEVERA CON FALLA A ANTI-TNF Y ANTI-CD20**

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar– Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Matilde Noemi Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Manuel Francisco Ugarte Gil – Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.
5. María Patricia Ramos Valencia - Médica Reumatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.
6. Jesús Rufino Segil Hernández - Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

El doctor Manuel Ugarte Gil declara haber recibido financiamiento para viajes, alojamiento o gastos para congresos de ACR, EULAR o PANLAR, por parte de Pfizer y Abbvie. Además, declara haber recibido financiación o contratos de Pfizer en proyectos de investigación en el campo de la salud, específicamente un grant irrestricto para un estudio de cohorte en artritis reumatoide. Los otros miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de tofacitinib, abatacept, tocilizumab y adalimumab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa con falla a anti-TNF y anti-CD20 - actualización. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------|--|
| ACR | American College or Rheumatology |
| AR | Artritis reumatoidea |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CDAI | Clinical Disease Activity Index |
| DAS28 | Disease Activity Score-28 |
| DIGEMID | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú |
| DSU | Decision Support Unit |
| ECA | Ensayos clínicos aleatorizados |
| EMA | European Medicines Agency |
| ETS | Evaluación de Tecnologías Sanitarias |
| FARME | Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GPC | Guías de práctica clínica |
| HAQ-DI | Health Assessment Questionnaire–Disability Index |
| ICER | Incremental cost-effectiveness ratio |
| ICr | Intervalo de credibilidad |
| IMA | Infarto agudo al miocardio |
| MA | Metaanálisis |
| MeSH | Medical Subject Headings |
| NICE | The National Institute for Health and Care Excellence |
| NWM | Network meta-analysis |
| OR | Odds ratio |
| RS | Revisión Sistemática} |
| RR | Riesgo relativo |
| SDAI | Simplified Disease Activity Index |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| TNF | Factor de necrosis tumoral |

CONTENIDO

| | | |
|---------------------|---|-----------|
| <u>I.</u> | <u>RESUMEN EJECUTIVO</u> | 5 |
| <u>II.</u> | <u>INTRODUCCIÓN</u> | 8 |
| | <u>A.</u> | 8 |
| | <u>ANTECEDENTES</u> | |
| | <u>B.</u> | 10 |
| | <u>ASPECTOS GENERALES</u> | |
| | <u>C.</u> | 11 |
| | <u>TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS</u> | |
| <u>III.</u> | <u>METODOLOGÍA</u> | 13 |
| | <u>A.</u> | 13 |
| | <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u> | |
| | <u>B.</u> | 13 |
| | <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u> | |
| | <u>C.</u> | 13 |
| | <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u> | |
| <u>IV.</u> | <u>RESULTADOS</u> | 14 |
| | <u>A.</u> | 15 |
| | <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u> | |
| | <u>B.</u> | 16 |
| | <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u> | |
| | <u>i.</u> | 16 |
| | <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u> | |
| | <u>ii.</u> | 18 |
| | <u>REVISIONES SISTEMÁTICAS CON O SIN META-ANALISIS</u> | |
| <u>V.</u> | <u>DISCUSIÓN</u> | 23 |
| <u>VII.</u> | <u>CONCLUSIONES</u> | 25 |
| <u>VIII.</u> | <u>RECOMENDACIONES</u> | 27 |
| <u>IX.</u> | <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u> | 28 |
| <u>X.</u> | <u>ANEXO N°1: CONDICIONES DE USO</u> | 30 |

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) tiene como objetivo inducir y mantener la remisión clínica para limitar la progresión del deterioro de las articulaciones, lo cual no se puede lograr empleando un único tratamiento. El manejo clínico de esta enfermedad requiere disponer de varias opciones terapéuticas debido a su curso clínico crónico con actividad de enfermedad fluctuante y eventuales fallas a los tratamientos instaurados.
- En la institución se encuentran disponibles dos anti-TNF (infliximab y etanercept) y un anti-CD20 (rituximab) para el manejo progresivo de los pacientes con AR activa. Sin embargo, algunos pacientes no responden a estos tratamientos o eventualmente pierden la respuesta inicial, es por ello que se requiere evaluar otras opciones terapéuticas para estos pacientes.
- Es así que, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 se evaluó el uso de los productos farmacéuticos tofacitinib, abatacept, y adalimumab. De dicha evaluación, se concluyó que, dado que no es posible establecer una jerarquía preferencial dentro de los medicamentos biológicos propuestos por ausencia de estudios comparativos, adalimumab constituía la alternativa con el menor impacto presupuestario.
- Luego de la publicación del dictamen mencionado, han sido enviados al IETSI: una carta de reconsideración de dicho dictamen sobre la base de una actualización en el precio de tofacitinib, y dos solicitudes de evaluación del producto farmacéutico tocilizumab para la misma población de pacientes con AR activa a pesar de tratamiento con anti-TNF y anti-CD20. Frente a ello, se ha decidido realizar la presente actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. En esta, se toma en consideración el precio actual de tofacitinib y las solicitudes de evaluación de tocilizumab para la misma población. Es decir, el presente dictamen preliminar de actualización tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab, tofacitinib, y abatacept en comparación con adalimumab, el anti-TNF actualmente aprobado mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.
- Como se mencionó en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, las guías de práctica clínica (GPC) consultadas no contienen recomendaciones específicas para los pacientes con AR que han fallado a un fármaco modificador de artritis

reumatoide (FARME) convencional, un anti-TNF y un anti-CD20 (i.e. un convencional y dos biológicos). En general, las guías presentan recomendaciones de tratamiento homogéneas y claras hasta la falla de un FARME convencional y un FARME biológico, para quienes se recomienda usar un biológico del mismo o diferente mecanismo de acción, es decir, cualquiera de las alternativas evaluadas en el presente dictamen.

- En cuanto a las evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) identificadas en el presente dictamen, se suma a lo descrito en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 con respecto a abatacept y tofacitinib, y la ETS de tocilizumab. Así, NICE recomienda el uso de tocilizumab en aquellos pacientes cuya enfermedad ha respondido de manera inadecuada a uno o más tratamientos inhibidores de TNF y a rituximab en base a un análisis de costo-efectividad que se llevó a cabo considerando un descuento confidencial acordado con la compañía comercializadora. Esta ha sido la posición de NICE también para tofacitinib y abatacept.
- A la fecha (setiembre 2018) no existen ensayos de comparaciones directas entre las tecnologías propuestas. Se han identificado únicamente dos estudios de comparaciones indirectas (*network meta-analysis*); uno reporta eficacia y seguridad comparable entre tofacitinib, tocilizumab, y abatacept en el tratamiento de pacientes con AR moderada a severa activa con respuesta inadecuada a anti-TNF y al menos dos líneas de tratamiento biológico; y el segundo reporta que tocilizumab es más eficaz en términos de respuesta ACR20 y ACR50, en comparación con abatacept y tofacitinib, en pacientes con AR que han presentado falla a tratamiento con anti-TNF. En ninguno de los estudios se hace comparaciones con adalimumab. La evidencia proveniente de los *network meta-analysis* responde indirectamente a la pregunta PICO ya que, si bien se acerca a la población de interés, no se refiere específicamente a aquellos que han fallado a rituximab además de un anti-TNF. Así también, dichos estudios no permiten realizar algún tipo de comparación con adalimumab, que es la opción aprobada para uso fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, por ser la alternativa con menor impacto presupuestario.
- Así, en la actualidad no es posible establecer una jerarquía preferencial dentro de los medicamentos biológicos propuestos para la población de pacientes con AR con falla a tratamiento con anti-TNF y anti-CD20. Por lo que, el cuerpo de evidencia sugiere que, en general, la eficacia y seguridad de los fármacos propuestos es comparable. Frente a ello, cobra relevancia el perfil de costo-oportunidad de los fármacos. Por lo cual, dada la eficacia y seguridad

equiparables, la mejor alternativa es la de menor costo y le corresponde a tofacitinib.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI aprueba el uso de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoides activa moderada a severa que han fallado a un anti-TNF y un anti-CD20; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante la farmacovigilancia intensiva, la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo, y a un análisis fármaco-económico.
- Finalmente, cabe mencionar que el presente dictamen preliminar reemplaza al Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, por lo que este pierde vigencia. En este sentido, a partir de la fecha de publicación del presente dictamen se tendrá disponible para el tratamiento de tercera línea de pacientes con AR moderada a severa únicamente tofacitinib.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación múltiple de abatacept, tofacitinib, tocilizumab y adalimumab para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa con falla a anti-TNF y anti-CD20. Esta evaluación surge de la solicitud de reconsideración del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, en adición a las solicitudes de evaluación de uso del producto farmacéutico tocilizumab para la misma condición.

Así, el médico reumatólogo Francisco Zevallos Miranda del Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara y el médico reumatólogo William Almirón Tapia del Servicio de Reumatología del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Red Asistencial Tacna, quienes a través de sus Comités Farmacoterapéuticos y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI las solicitudes de uso del producto farmacéutico tocilizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO:

Red Prestacional Almenara

| | |
|----------|--|
| P | Paciente de sexo femenino 70 años, con artritis reumatoide activa. Con contraindicación a anti TNF (por falla cardíaca post Infarto agudo de miocardio [IMA]), sin respuesta clínica a rituximab |
| I | Administración de terapia biológica alternativa Anti IL-6 (tocilizumab) 400mg EV mensual |
| C | Terapia anti TNFa: infliximab/etanercept. Contraindicados en falla cardíaca Rituximab: no respuesta |
| O | Disminución de la actividad de la enfermedad: DAS28, CDAI, SDAI Disminución del dolor articular: recuento articular, EVA de dolor Mejora de la calidad de vida y capacidad funcional: HAQ |

Red Asistencial Tacna

| | |
|----------|---|
| P | Adulto femenino con artritis reumatoide activa de moderada a severa, con intolerancia a un tratamiento previo con anti TNF y anti CD20 presentando insuficiencia cardíaca tras administración de etanercept y empeoramiento de la misma luego de administración de infliximab y rituximab |
| I | Tocilizumab 8 mg/Kg/dosis EV cada 4 semanas |

| | |
|----------|---|
| C | No existe comparador |
| O | Rápida remisión de la actividad de la artritis reumatoide (DAS28, ACR 20,50,70) HAQ no desarrollar o descompensar la insuficiencia cardiaca |

Adicionalmente, se recibió la solicitud enviada por el médico reumatólogo Manuel Ugarte Gil del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, quien en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de reconsideración del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, el cual es una evaluación múltiple de la eficacia y seguridad del uso de tofacitinib, abatacept y adalimumab en la población de pacientes con AR refractaria a anti-TNF y anti-CD20 (i.e. rituximab).

Por este motivo se vio la necesidad de evaluar los cuatro productos farmacéuticos (abatacept, tofacitinib, adalimumab y tocilizumab) en un solo dictamen, teniendo en consideración que la población es la misma para los medicamentos involucrados.

Es así, que luego de la revisión del expediente y la solicitud de reconsideración, durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de las preguntas PICO originales para satisfacer la necesidad del caso de los pacientes que inspiraron la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. La pregunta PICO ajustada además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

| | |
|----------|---|
| P | Pacientes adultos con artritis reumatoide con falla, intolerancia o contraindicación a tratamiento con anti-TNF (etanercept e infliximab) y rituximab |
| I | Abatacept Tofacitinib Adalimumab Tocilizumab |
| C | Placebo Mejor terapia de soporte |
| O | Clinimetria: ACR, DAS28, SDAI, CDAI Funcionalidad: HAQ-DI Calidad de vida |

| |
|------------------|
| Eventos adversos |
|------------------|

B. ASPECTOS GENERALES

El objetivo del tratamiento de la artritis reumatoide (AR) es inducir y mantener la remisión clínica y limitar la progresión de deterioro de la articulación y la subsiguiente discapacidad. De acuerdo con las recomendaciones de las actuales guías de práctica clínica, la gestión se basa en la prescripción temprana (precocidad es fundamental para el éxito del tratamiento) de un tratamiento básico para inducir la remisión clínico y biológico.

En general, las recomendaciones indican que el paciente debe empezar el tratamiento con un FARME tan pronto después de realizado el diagnóstico de AR. El objetivo del tratamiento es lograr la remisión sostenida o disminuir la actividad de la enfermedad en cada paciente. El metotrexato debe ser parte de la primera estrategia de tratamiento. Un curso corto de glucocorticoides debe ser considerado cuando se inicia tratamiento o se cambia de FARME convencional, y debe ser rápidamente retirado de manera gradual.

Cuando el paciente no responde o la respuesta disminuye a esta primera línea de agentes, se recomienda usar biológicos, dentro de ellos, los biológicos anti-TNF que son los preferidos por tener mayor experiencia de uso. En caso de falla a un primer biológico, se recomienda usar otro biológico con el mismo u otro mecanismo de acción. Por lo tanto, los pacientes que fracasan con un primer anti-TNF pueden recibir un segundo anti-TNF o un biológico basado en otro mecanismo de acción.

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica cuyo curso clínico requiere el uso de agentes terapéuticos consecutivos. La historia natural de estos pacientes es presentar una respuesta inicial a un medicamento para luego disminuir (falla secundaria), o fallar desde el principio (falla primaria), es por ello que se requiere disponer de opciones terapéuticas para su manejo.

Los pacientes con AR atendidos en EsSalud tienen disponibles varios agentes biológicos incluyendo dos anti-TNF (infiximab y etanercept) y un anti-CD20 (rituximab). Además, se encuentra disponible como alternativa fuera del petitorio el uso de adalimumab para aquellos con falla consecutiva a los agentes mencionados (i.e. infiximab, etanercept y rituximab), el cual se aprobó mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. En dicho dictamen se evaluó el uso de tofacitinib, abatacept, y adalimumab, y se concluyó que, dado que no es posible establecer una jerarquía preferencial dentro de los medicamentos biológicos propuestos por ausencia de estudios comparativos, adalimumab constituía la alternativa con el menor impacto presupuestario. Sin embargo, se ha solicitado al IETSI la reconsideración de dicha decisión en base a una actualización del precio del producto farmacéutico tofacitinib. Paralelamente, se ha solicitado también la evaluación de tocilizumab para la misma población de la

reconsideración, por lo que ha sido incluido como una alternativa adicional a evaluar en el presente dictamen preliminar.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Adalimumab: es un anticuerpo recombinante monoclonal que neutraliza las funciones biológicas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) mediante la unión a sus receptores en la membrana celular.

Considerado la dosis de 40 mg vía sub cutánea cada dos semanas y el costo de adquisición de una ampolla de 40 mg es de S/ 2,109.23, el tratamiento anual con adalimumab asciende aproximadamente a S/ 54,835.98 por paciente.

Abatacept: (Orencia, Bristol-Myers Squibb) es un modulador selectivo de la coestimulación de los linfocitos T, que bloquea una señal clave coestimuladora requerida para la activación de los linfocitos T.

Considerando la dosis intravenosa según peso del paciente (500 mg para <60 kg y 750 si pesa de 60-100 kg), administrados en la semana 0, 2 y 4 semana como dosis de carga, y posteriormente; y el costo de adquisición de un vial de 250 mg de abatacept de polvo liofilizado inyectable es de S/ 1,654.89; el costo anual del tratamiento varía entre S/ 52,956.48 y S/ 73,434.72 por paciente.

Tofacitinib: es una molécula sintética que inhibe las enzimas Janus quinasa 1 (JAK1) y Janus quinasa 3 (JAK3). La acción de tofacitinib interfiere con la vía de señalización JAK-STAT, la cual transmite la información del medio extracelular hacia el núcleo para la transcripción de genes relacionados a la respuesta inflamatoria.

Tofacitinib cuenta con aprobación de comercialización por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) desde el 2012 para el tratamiento de pacientes con AR activa moderada a severa que han respondido inadecuadamente o presentan intolerancia a metotrexato. La etiqueta menciona una limitación de uso mediante la cual no recomienda la combinación de tofacitinib con otros medicamentos biológicos ni inmunosupresores potentes como azatioprina o ciclosporina. Asimismo, la Agencia de Medicamentos Europea (EMA, por sus siglas en inglés) aprobó la comercialización de tofacitinib en Europa en el 2017 para el tratamiento de pacientes con AR activa moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FARME.

En el Perú, de acuerdo con la información enviada por el fabricante, el precio de tofacitinib ofertado a instituciones públicas es de S/ 3,175.80 por caja de 60 tabletas de 5 mg cada una. Para la dosis solicitada de dos tabletas diarias de 5 mg, el costo del tratamiento con tofacitinib por un año asciende aproximadamente a S/ 38,109.60 por paciente.

Tocilizumab: es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra el receptor de interleucina (IL-6). El mecanismo de acción del anticuerpo bloquea los receptores de IL-6 de manera que se inactiva la cascada de señalización intracelular que conlleva la inflamación de los tejidos.

Este medicamento ha sido autorizado por la EMA en el 2009 y por la FDA en el 2011 para el tratamiento de artritis reumatoide grave, activa progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato, o para el tratamiento de AR moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más FARME o con anti-TNF. En el Perú, tocilizumab cuenta con registro sanitario en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) con vigencia hasta el 2018.

Las dosis recomendadas de tocilizumab son 4 mg/kg cada 4 semanas, y puede ascender a 8 mg/kg cada 4 semanas dependiendo de la respuesta del paciente. Cada ampolla de 200 mg/10ml tiene un costo de S/ 1,586.56 según el sistema SAP/R3. Para un adulto entre 51 y 100 kg de peso, se requerían como dosis mínima dos ampollas mensuales, lo cual involucra un costo anual de S/ 38,077.44; y como dosis máxima cuatro ampollas mensuales, lo cual implica un costo anual de S/ 76,154.88.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad comparativa entre abatacept, tofacitinib, tocilizumab y adalimumab para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (AR) moderada a severa con falla, intolerancia o contraindicación a un anti-TNF y rituximab. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline) y *Health Systems Evidence*. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *the Scottish Medicines Consortium* (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) o *network meta-analysis*¹ (NWM), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos MeSH², lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

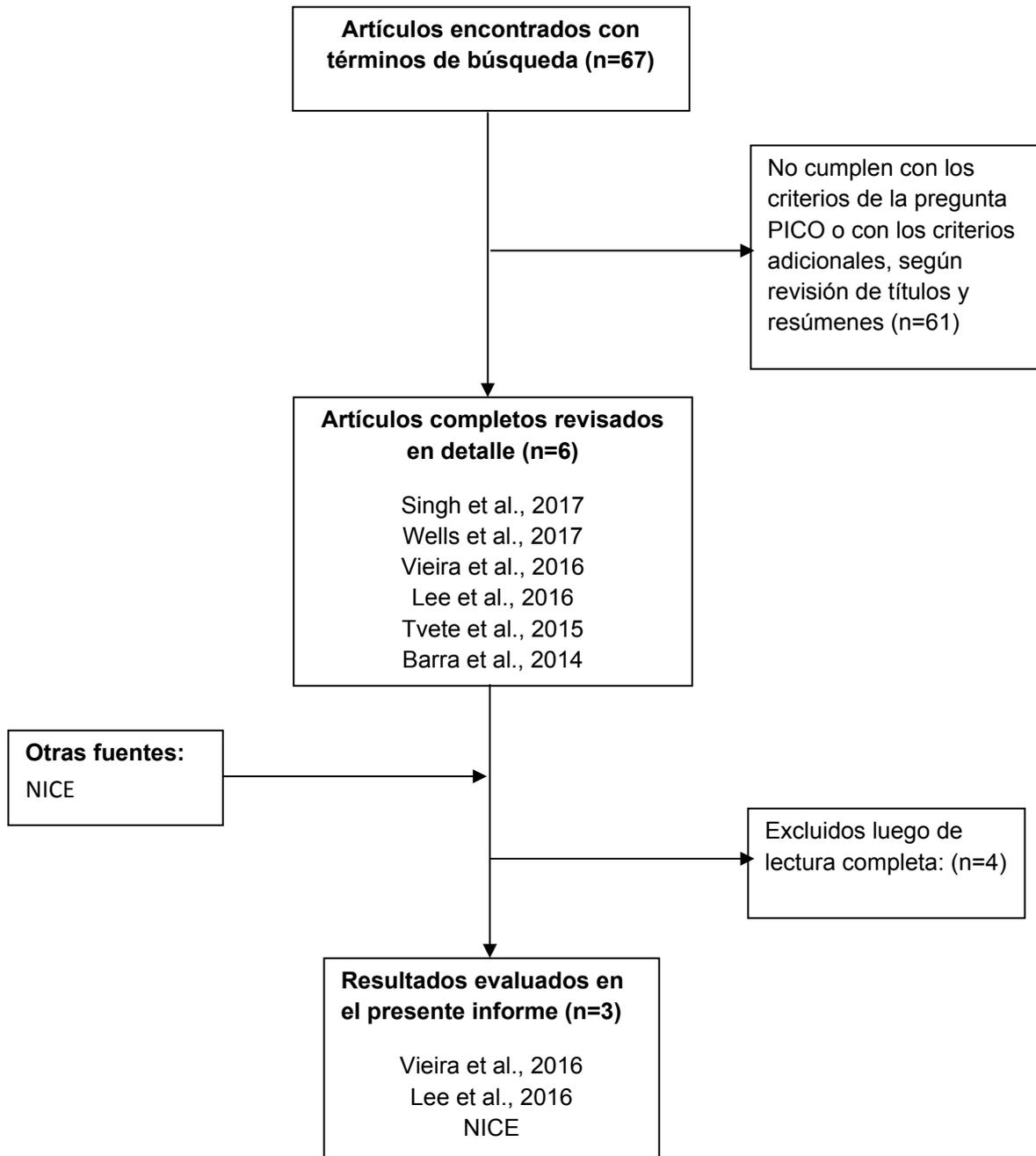
¹ Network meta-analysis: metaanálisis en red

² Término MeSH: acrónimo de Medical Subject Headings, que es el nombre del vocabulario terminológico controlado de la Librería Nacional de Medicina de los Estados Unidos que se utiliza para indizar artículos en PubMed.

- ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "Antirheumatic Agents"[Mesh]) AND biologic

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica respecto a la eficacia clínica relativa y perfil de toxicidad entre el uso de abatacept, tofacitinib, adalimumab y tocilizumab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa con falla a anti-TNF y anti-CD20.

Evaluación de tecnologías sanitarias

Incluidos

- National Institute for Health and Excellence Care (NICE) “Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance [TA247]” 2012 (National Institute for Health and Care Excellence 2012).

Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis o *network meta-analysis*

Incluidos

- Vieira et al., 2018 *"Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from a network meta-analysis"* (Vieira et al. 2016).
- Lee et al., 2015 *"Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials"* (Lee and Bae 2016).

No incluidos

- Singh et al., 2017 *"Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis"* (Singh et al. 2017). No fue incluido porque no contó con data suficiente para llevar a cabo el *network meta-analysis*, por cual no se llegó a ninguna conclusión sobre comparaciones entre los fármacos estudiados para la población de pacientes previamente tratados con biológicos.
- Wells et al., 2017 *"Systemic literature review and meta-analysis of tumor necrosis factor-alpha experienced rheumatoid arthritis"* (Wells et al. 2017). No fue incluido por no tener comparaciones entre los fármacos estudiados.

- Tvetet et al., 2015 “*Comparing effects of biologic agents in treating patients with rheumatoid arthritis: a multiple treatment comparison regression analysis*” (Tvetet et al. 2015). No fue incluido por considerar a toda la población con AR, incluso los que no han recibido tratamiento previo.
- Barra et al., 2014 “*Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis*” (Barra et al. 2014). No está disponible.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Excellence Care (NICE), 2012 – “Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance [TA247]” (National Institute for Health and Care Excellence 2012)

Tocilizumab en combinación con metotrexato es recomendado por NICE como opción de tratamiento en adultos con AR para las siguientes condiciones:

- “Frente a una respuesta inadecuada a FARME y a un anti-TNF, y cuando además el paciente no puede recibir rituximab debido a una contraindicación o debido a un evento adverso, (debe usarse como se describe en la ETS de NICE 195³, específicamente siguiendo las recomendaciones sobre la actividad de la enfermedad).
- La enfermedad ha respondido de manera inadecuada a uno o más tratamientos anti-TNF y a rituximab.
- El fabricante proporciona tocilizumab con el descuento acordado como parte del esquema de acceso del paciente.

Así, esta ETS realiza una recomendación específica para nuestra población de interés en la segunda y tercera línea en el algoritmo de decisión. Para la elaboración de sus recomendaciones, el comité evaluador de NICE consideró la evidencia provista por el laboratorio fabricante de tocilizumab, así como dos análisis de la unidad de apoyo de toma de decisión de NICE (*Decision Support Unit*).

Sin embargo, la evidencia presentada por el laboratorio fabricante sobre la efectividad clínica de tocilizumab se dirige únicamente a dos poblaciones que no corresponden a nuestra pregunta PICO de interés: 1) pacientes con AR con respuesta inadecuada a

³ National Institute for Health and Excellence Care (NICE), 2010 – “Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (NICE technology appraisal guidance 195)”.

FARME previos, pero antes del tratamiento con un anti-TNF (población 'FARME-IR') y, 2) pacientes con AR que han respondido inadecuadamente a anti-TNF, pero previo al tratamiento con rituximab (la población 'TNF-IR'). El fabricante presentó la evidencia para tocilizumab en combinación con metotrexato, así como para tocilizumab como monoterapia.

Esta ETS reemplaza a la previa ETS de NICE [TA198] de uso de tocilizumab en AR. Para dicha ETS TA198, el grupo NICE realizó tres rondas de observaciones al laboratorio fabricante con respecto a la eficacia clínica de tocilizumab. En respuesta a las observaciones, el laboratorio presentó cambios sugeridos para las dos poblaciones mencionadas en el párrafo anterior 1) y 2) mencionadas, incorporando además información de costo-efectividad (medido a través de la razón incremental de costo efectividad (ICER)) de tocilizumab en pacientes con respuesta inadecuada a rituximab. El laboratorio presentó un análisis de costo-efectividad en el que se observaron tasas de respuesta disminuidas para tocilizumab cuando es empleado después de dos líneas de tratamiento con biológicos (bFARME) incluyendo anti-TNF y rituximab, la cual es nuestra población de interés. La evidencia que sustenta tanto la recomendación para el uso de tocilizumab en esta población específica como el análisis de costo-efectividad, fueron los resultados de un subgrupo de pacientes del ECA de Emery et al., 2008 (ECA RADIATE), del cual se analizaron los datos del subgrupo de pacientes con AR que respondieron inadecuadamente a uno o más anti-TNF. Este ECA será descrito brevemente más adelante en el presente documento en la sección de Ensayo Clínicos.

En el análisis de costo-efectividad presentado por el laboratorio, se observó una disminución de la eficacia de tocilizumab al ser empleado como tercera línea: siendo las tasas de respuesta de tocilizumab como primera línea del 62 % para ACR20, 31 % para ACR50 y 12 % para ACR70, se observó que estas tasas disminuyeron a un 50 % para ACR20, 31 % para ACR50 y 15 % para ACR70 cuando tocilizumab es empleado tras el uso de dos líneas biológicas previas (tercera línea). El ICER calculado para la población que use tocilizumab tras respuesta inadecuada a dos líneas de tratamiento con bFARME y rituximab fue de £23,735 por años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganado.

Posteriormente, tras la presentación de este análisis, la unidad de apoyo de toma de decisión de NICE (DSU, *Decision Support Unit*) realizó análisis de costo-efectividad adicionales para la validación del ICER calculado. En este análisis, la DSU realizó el cálculo para cuatro estrategias de tratamiento dentro de las cuales, una de ellas correspondía a una estrategia en la que se administró etanercept (anti-TNF), seguido de rituximab, y tocilizumab (pregunta PICO de interés del presente dictamen). La DSU concluyó que tocilizumab sería costo-efectivo empleado como tercera línea después de rituximab.

Para la evaluación del presente dictamen, esta ETS respondería a la pregunta PICO de interés. Sin embargo, es importante resaltar que NICE determinó que tocilizumab sería costo-efectivo únicamente en caso que el fabricante proporcione el descuento acordado como parte del esquema de acceso del paciente. Las medidas de costo-efectividad no proporcionan información de eficacia y seguridad, ni tampoco se traducen en los desenlaces de interés de la pregunta PICO en evaluación en el presente dictamen (i.e.: DAS28, ACR, HAQ-DI, calidad de vida, eventos adversos).

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS CON O SIN METAANÁLISIS

Vieira et al., 2018 "Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from a network meta-analysis" (Vieira et al. 2016)

En esta RS con NWM se incluyeron estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de los FARME biológicos como monoterapia o en combinación con FARME convencionales sintéticos en pacientes con AR moderada a severa con respuesta inadecuada o falla a tratamiento con anti-TNF publicados hasta junio del 2013. En este punto cabe mencionar que la población considerada en el estudio difiere de la población de interés del presente dictamen ya que incluye únicamente respuesta inadecuada a anti-TNF, mientras que la pregunta PICO considera pacientes con respuesta inadecuada también a rituximab, por lo que se trata de evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO. Todos los estudios incluidos fueron aleatorizados, doble ciego y con descripción de los casos de abandono del tratamiento.

Las variables evaluadas fueron mejorías en ACR de 20 %, 50 % y 70 %, en comparación con los valores basales (respuesta ACR20, ACR50 y ACR70) a la semana 12 y 24; cambios en el puntaje HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire–Disability Index*) a las semanas 12 y 24, abandono del tratamiento por cualquier causa, eventos adversos, y ausencia de eficacia, y eventos adversos, eventos adversos serios, e infecciones.

El NWM se llevó a cabo empleado un método bayesiano que involucró una distribución de likelihood, un modelo con parámetros y distribuciones previas para dichos parámetros. En el caso de la respuesta ACR se empleó una función binomial y un link logit. Para la data del puntaje HAQ-DI, se utilizó una función normal y un link de identidad. La data de abandono del tratamiento y eventos adversos fue transformada a tasas y analizada empleado un modelo lineal likelihood de Poisson. Los modelos se realizaron para la comparación entre tofacitinib y el resto de agentes biológicos estudiados en ECA de fase III (abatcept, golimumab, rituximab y tocilizumab), de los cuales se muestran únicamente los de relevancia para la pregunta PICO.

Respuesta ACR a la semana 12

El estudio reporta que los riesgos relativos (RR) calculados para la comparación entre tofacitinib 5 mg BID y abatacept, golimumab, rituximab y tocilizumab, muestran eficacia comparable entre tofacitinib y los agentes mencionados a la semana 12. Aunque los resultados se presentan en un *forest plot*⁴, mas no se especifica la magnitud de los efectos ni los valores de los intervalos de confianza, solo se puede observar del *forest plot* que los diferentes agentes no se diferencian de tofacitinib en términos de ACR20, ACR50 y ACR70.

Respuesta ACR a la semana 24

El estudio reporta resultados similares para la respuesta ACR a la semana 24, aunque cabe mencionar que, si bien todos los ensayos reportaron resultados a la semana 24, el ECA de tofacitinib empleado tuvo un diseño de reasignación, donde, la data empleada para el grupo placebo a la semana 24 fue la última observada a la semana 12 (last observation carried forward⁵), mientras que se utilizó data de la semana 24 para el grupo que recibió tofacitinib.

Para esta variable se reporta que los RR a la semana 24 de los agentes biológicos estudiados versus tofacitinib se encontraron en un rango entre 0.74 (Intervalo de credibilidad (ICr) 95 %: 0.53-1.01) a 1.24 (ICr95 %: 0.83-1.86) para ACR20, 0.63 (ICr95% 0.38-1.01) a 1.36 (ICr95 %: 0.76-2.11) para ACR50, y de 0.53 (ICr95 %: 0.27-1.02) a 1.50 (ICr95 %: 0.70-3.25) para ACR70.

HAQ-DI a la semana 12

Este desenlace se evaluó únicamente en 4 estudios, solo el de abatacept no mostró resultados a la semana 12. El estudio reporta que la eficacia de tofacitinib fue comparable a la de los otros agentes biológicos estudiados, aunque nuevamente no explicita los estimados puntuales, sino que los muestra únicamente a través de un *forest plot*. La diferencia entre los agentes biológicos para los cambios en el puntaje HAQ-DI en comparación con los valores basales se encontró en un rango entre -0.12 (ICr95 %: -0.28 a 0.04) y 0.04 (ICr95 %: -0.11 a 0.19).

HAQ-DI a la semana 24

Se cumple para esta variable también lo mencionado sobre el ensayo de tofacitinib en la descripción de los resultados de ACR. Se reportaron resultados similares a los observados para la semana 12. Las diferencias entre agentes biológicos para este desenlace se encontraron en un rango entre -0.12 (ICr95 %: -28 a 0.04) y 0.04 (ICr95%: -0.11 a 0.19)

Eventos adversos

⁴ Forest plot: diagrama que resume los diferentes estimados de un mismo parámetro cuantitativo, tales como los resultados de los diferentes estudios incluidos en un meta-análisis.

⁵ Last observation carried forward: Método de imputación que utiliza la última medida evaluada como si fuera la correspondiente a la última fecha de evaluación.

Debido a que la mayoría de estudios incluidos tuvieron un diseño que permitió utilizar terapia de rescate y reasignación del tratamiento luego de la semana 12, se consideraron únicamente abandonos por cualquier causa definidos como cualquier paciente que se retiró antes de la reasignación o la terapia de rescate. Los análisis se ajustaron para incluir exposición al tratamiento como una variable.

El ensayo reporta que los eventos adversos y los eventos adversos serios son comparables entre tofacitinib y los otros agentes biológicos estudiados. Nuevamente, esto es observable únicamente en el *forest plot*, mas no se especifican las magnitudes de todos los efectos ni sus intervalos de confianza. Se describe solamente que, los RR de los eventos adversos para los tratamientos activos en comparación con placebo se encontraron entre 0.81 (ICr95 %: 0.67-0.99) de rituximab a 1.04 (ICr95 %: 0.82-1.33) de abatacept. Para los eventos adversos serios, el rango se encontró entre 0.29 (ICr95 %: 0.04-1.36) de tofacitinib a 0.87 (ICr95 %: 0.48-1.70) de abatacept.

De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen, los resultados del NWM muestran que la eficacia y seguridad de tofacitinib es comparable a la de los agentes biológicos abatacept y tocilizumab. Una vez más cabe mencionar que estos resultados no son aplicables directamente a la pregunta PICO ya que la población incluida es de pacientes con respuesta inadecuada o falla al tratamiento con anti-TNF solamente, mientras que la población de la pregunta PICO ha fallado también a tratamiento con rituximab. Sin embargo, indican que la eficacia de los agentes biológicos estudiados es similar en la población previamente tratada con agentes con mecanismo de acción diferente.

Lee et al., 2015 “Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials” (Lee and Bae 2016)

Revisión sistemática con NWM que incluyó estudios de eficacia y seguridad de agentes biológicos y tofacitinib en pacientes con AR activa que presentaron respuesta inadecuada a anti-TNF. Adicionalmente, se incluyeron únicamente los ensayos con pacientes con AR activa que se encontraran en una segunda línea de tratamiento biológico, y que evaluaran los desenlaces de eficacia clínica y seguridad a 6 meses después del tratamiento. En este punto cabe mencionar que la población de estudio se aproxima a la de interés de la pregunta PICO ya que incluye pacientes con falla a tratamiento con anti-TNF y que han recibido dos líneas de tratamiento biológico, aunque no específicamente rituximab como lo requiere la pregunta PICO.

El desenlace principal de estudio fue la respuesta ACR20 y la proporción de pacientes que abandonó el tratamiento por eventos adversos. Los desenlaces secundarios fueron respuesta ACR50, ACR70 y remisión. El NWM empleó un modelo Bayesiano.

Los autores indican que se utilizó un modelo de efectos fijos debido a que un modelo de efectos aleatorios era muy conservador para detectar diferencias pequeñas reales por el número pequeño de estudios incluidos en cada brazo individual. Para la obtención del estimado de la data agregada se utilizó el método Markov Chain Monte Carlo. Finalmente, se incluyó una evaluación del ranking de tratamiento basado en el área bajo la curva (SUCRA) tanto para las variables de eficacia como para las de seguridad. El puntaje SUCRA tiene valores del 0 al 1, donde el 1 indica que el tratamiento es con certeza el mejor, y el 0 indica que el tratamiento es con certeza el peor.

Se incluyeron en el MA cuatro ECA con un total de 1796 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Los agentes estudiados fueron abatacept, rituximab, tocilizumab y tofacitinib.

Respuesta ACR20

El MA reporta que los pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg presentaron una tasa de respuesta ACR20 estadísticamente mayor que aquellos que recibieron abatacept (OR=2.17; IC95 %:1.01-4.89) y tofacitinib 10 mg (OR=2.4; IC95 %:1.09-5.41) y 5 mg (OR=2.74; IC95 %:1.26-6.27).

Adicionalmente, abatacept y tofacitinib 5 mg y 10 mg no han mostrado diferencias en las tasas de respuesta ACR20 entre sí.

Respuesta ACR50

Se reporta que los pacientes en el grupo que recibió tocilizumab 8 mg presentaron una mayor tasa de respuesta ACR50 que aquellos que recibieron tofacitinib 5 mg (OR=5.88; IC95 %: 2.17-18.23) y tofacitinib 10 mg (OR=8.11; IC95 %: 2.95-25.01).

Además, abatacept mostró una mayor tasa de respuesta ACR50 en comparación con tofacitinib 5 mg (OR=3.71; IC95 %:1.34-12.70) y tofacitinib 10 mg (OR=5.07; IC95%:1.82-17.34).

Respuesta ACR70

No se observaron diferencias entre los fármacos para la respuesta ACR70, probablemente debido al número reducido de eventos.

Eventos adversos

El único desenlace evaluado fue el número de pacientes que abandonaron el estudio debido a eventos adversos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos estudiados para esta variable.

De relevancia para la pregunta PICO, los resultados del NWM por Lee et al., muestran que, en general, los agentes biológicos estudiados (i.e. tocilizumab, tofacitinib y

abatacept) son comparables entre sí para el tratamiento de pacientes con AR con falla a anti-TNF, tanto con respecto a eficacia como en relación a la seguridad. Aunque reporta una mayor tasa de respuesta ACR20 y ACR50 en los pacientes que recibieron tocilizumab en comparación con abatacept y tofacitinib. En cuanto a la seguridad, cabe mencionar que se comparó únicamente el número de pacientes que abandonaron el tratamiento por eventos adversos, mas no se evaluaron las diferencias para eventos adversos serios ni frecuencia de infecciones, que son de gran relevancia en el estudio de este tipo de tratamiento.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen tuvo como objetivo la actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 en el cual se compara la eficacia y seguridad de tofacitinib y abatacept, con adalimumab en el tratamiento de pacientes con AR moderada a severa que fallan al tratamiento con anti-TNF y anti-CD20. La solicitud de reconsideración enviada por los especialistas se basó en la disponibilidad de nueva información relacionada al costo de uno de los fármacos evaluados en el dictamen (i.e. tofacitinib). Esto es de relevancia debido a que en dicho dictamen se concluyó que, en ausencia de evidencia comparativa no era posible determinar cuál de las alternativas propuestas es mejor que la otra, por lo que, frente a perfiles de eficacia y seguridad similares, se eligió el tratamiento con menor impacto presupuestario (i.e. adalimumab). Adicionalmente, se ha incluido en la actualización a tocilizumab como una alternativa adicional, ya que enviaron al IETSI dos solicitudes de uso dicho fármaco para el tratamiento de la misma población de interés del dictamen a reconsiderar. Así, la búsqueda de literatura científica identificó una ETS y dos NWM que ayudan a responder a la nueva pregunta PICO de la actualización.

La ETS de tocilizumab realizada por NICE lo recomienda como alternativa de tratamiento en pacientes adultos con AR en la población de pacientes que han respondido de manera inadecuada a uno o más tratamientos anti-TNF y a rituximab, con la condición de que el fabricante proporcione tocilizumab con el descuento acordado como parte del esquema de acceso del paciente. Esto quiere decir que el medicamento es costo-efectivo para el sistema de Salud inglés únicamente bajo un descuento por parte del fabricante. Esto podría deberse a que la evidencia que respalda la recomendación es indirecta para la población a la cual hace referencia.

A la fecha, no existen ensayos que hayan comparado directamente los efectos de tofacitinib, abatacept, tocilizumab y adalimumab en pacientes con AR con falla a tratamiento con anti-TNF y anti-CD20. Se identificaron únicamente dos estudios de comparaciones indirectas (i.e. NWM) que incluyeron a tofacitinib, abatacept y tocilizumab. El estudio por Vieira et al., 2018 muestra que tanto la eficacia como el perfil de seguridad de tofacitinib, abatacept y tocilizumab son comparables entre sí. Aunque, cabe mencionar que estos resultados no son aplicables directamente a la pregunta PICO, ya que la población incluida es de pacientes con respuesta inadecuada o falla al tratamiento con anti-TNF solamente, mientras que la población de la pregunta PICO ha fallado también a tratamiento con rituximab. Sin embargo, sugiere que la eficacia de los agentes biológicos estudiados es similar en la población previamente tratada con agentes con mecanismo de acción diferente.

El estudio por Lee et al., 2016, muestra que, en general, los agentes biológicos estudiados son comparables entre sí para el tratamiento de pacientes con AR con falla

a anti-TNF, tanto con respecto a eficacia como en relación a la seguridad. Aunque reporta una mayor tasa de respuesta ACR20 y ACR50 en los pacientes que recibieron tocilizumab en comparación con abatacept y tofacitinib. Nuevamente, se trata de evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO ya que la población incluida en el estudio, si bien ha recibido dos líneas de tratamiento de las cuales una es anti-TNF, no necesariamente ha recibido rituximab. De todos modos, en concordancia con el estudio por Vieira et al, este NWM sugiere similar eficacia y seguridad entre los agentes biológicos estudiados, con una inclinación hacia tocilizumab en términos de eficacia.

Con respecto a adalimumab, este ha sido evaluado únicamente en la población de pacientes *naïve* a tratamiento biológico, y no se ha incluido en ninguna comparación indirecta con otros biológicos, por lo que no es posible determinar su eficacia comparativa con respecto a las otras alternativas propuestas. Tal como se mencionó en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, adalimumab es un anti-TNF ampliamente utilizado en la institución en el tratamiento de varias enfermedades reumatológicas, por lo que cuenta con extensa experiencia de uso. Si bien no se cuenta con información específica sobre la población de interés, los estudios de adalimumab como primera línea de tratamiento biológico muestra que su eficacia es similar a las otras tecnologías incluidas en esta evaluación.

En conclusión, en la actualidad no es posible establecer una jerarquía preferencial dentro de los medicamentos biológicos propuestos para la población de pacientes con AR con falla a tratamiento con anti-TNF y anti-CD20. Sin embargo, el cuerpo de evidencia sugiere que, en general, la eficacia y seguridad de los fármacos propuestos es comparable. Frente a ello, cobra relevancia el perfil de costo-oportunidad de los fármacos. Por lo cual, dada la eficacia y seguridad equiparables, la mejor alternativa es la de menor costo y corresponde a tofacitinib. Finalmente, esto está en concordancia con la opinión de los médicos especialistas, quienes consideran que, frente a falla a tratamiento con un fármaco con determinado mecanismo de acción, lo recomendable es cambiar a un fármaco con un mecanismo de acción diferente a los anteriores.

VI.

VII. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo la actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 en el cual se compara la eficacia y seguridad de tofacitinib y abatacept, con adalimumab en el tratamiento de pacientes con AR moderada a severa que fallan al tratamiento con anti-TNF y anti-CD20. La actualización incluye información nueva sobre el precio de tofacitinib ofrecido a instituciones públicas, así como las solicitudes de evaluación de uso del producto farmacéutico tocilizumab en la misma población.
- En cuanto a las ETS, se suma a lo descrito en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, lo encontrado acerca de tocilizumab. Así, NICE recomienda el uso de tocilizumab en aquellos pacientes cuya enfermedad ha respondido de manera inadecuada a uno o más tratamientos inhibidores de TNF y a rituximab en base a un análisis de costo-efectividad que se llevó a cabo considerando un descuento confidencial acordado con la compañía comercializadora. Esta ha sido la posición de NICE también para tofacitinib y abatacept, tal como se mencionó en el dictamen en reconsideración.
- A la fecha (setiembre 2018) no existen ensayos de comparaciones directas entre las tecnologías propuestas. Se han identificado únicamente dos estudios de comparaciones indirectas (NWM); uno reporta eficacia y seguridad comparable entre tofacitinib, tocilizumab, y abatacept en el tratamiento de pacientes con AR moderada a severa activa con respuesta inadecuada a anti-TNF y al menos dos líneas de tratamiento biológico; y el segundo reporta una mayor eficacia de tocilizumab en términos de respuesta ACR20 Y ACR50, en comparación con abatacept y tofacitinib, en pacientes con AR que han presentado falla a tratamiento con anti-TNF. En ninguno de los estudios se hacen comparaciones con adalimumab. La evidencia proveniente de los NWM responde indirectamente a la pregunta PICO ya que, si bien se acerca a la población de interés, no se refiere específicamente a aquellos que han fallado a rituximab además de anti-TNF.
- Así, en la actualidad no es posible establecer una jerarquía preferencial dentro de los medicamentos biológicos propuestos para la población de pacientes con AR con falla a tratamiento con anti-TNF y anti-CD20. Sin embargo, el cuerpo de evidencia sugiere que, en general, la eficacia y seguridad de los fármacos propuestos es comparable. Frente a ello, cobra relevancia el perfil de costo-oportunidad de los fármacos. Por lo cual, dada la eficacia y seguridad equiparables, la mejor alternativa es la de menor costo y corresponde a

tofacitinib. Finalmente, esto está en concordancia con la opinión de los médicos especialistas, quienes consideran que, frente a falla a tratamiento con un fármaco con determinado mecanismo de acción, lo recomendable es cambiar a un fármaco con un mecanismo de acción diferente a los anteriores.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI aprueba el uso de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoides activa moderada a severa que han fallado a anti-TNF y un anti-CD20; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante la farmacovigilancia intensiva, la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo y a un análisis fármaco-económico.
- Finalmente, cabe mencionar que el presente dictamen preliminar reemplaza al Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, por lo que este pierde vigencia. En este sentido, a partir de la fecha de publicación del presente dictamen se tendrá disponible para el tratamiento de tercera línea de pacientes con AR moderada a severa únicamente tofacitinib.

VIII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con tofacitinib y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Este informe debe ser remitido al culminar el año de haber iniciado el uso del producto farmacéutico. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

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

- CDAI (de las últimas 8 semanas a la fecha de presentación del expediente al CFT).
- Puntuación HAQ (Health Assessment Questionnaire–Disability Index últimas 8 semanas).
- Reporte de farmacovigilancia intensiva.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9-29.
- National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Available online: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/
- Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo ClinProc* 2008;83:355-67.
- Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, et al. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob Control* 2008;17:198-204.
- Wollenhaupt J et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus Kinase Inhibitor for the treatment of Rheumatoid Arthritis in open-label, longtermextension studies. *J Rheumatol* 2014; 41:837-852.
- Cohen SB et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann RheumDis* 2017; 76(7):1253-62
- IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de pacientes con artritis psoriásica refractarios a terapia convencional y a etanercept e infliximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017
- IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante en pacientes con falla a tratamiento con dos anti-TNFs. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 088- SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016
- Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumabpegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016; 388:2763–74.
- Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann RheumDis* 2012; 71:1303–8.
- Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, et al. VARIAR study: assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist. *ReumatolClin* 2016; 12:319–322.
- Manders SH, Kievit W, Adang E, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multicentrerandomised trial. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:134.
- Manders S, Kievit W, Brus H, et al. Mode of action change not necessary after failing the first tumor necrosis factor inhibitor: preliminary results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2013;65: S600.

Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012; 64:617–29.

Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367:508–19.

Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, et al; ORALStrategy investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jul 29;390(10093):457-468.

Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):28-38

X. ANEXO N°1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir tofacitinib debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, con el **Anexo N° 07** de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**:

| | |
|--|--|
| Diagnóstico/ condición de salud | Artritis reumatoide activa según los criterios de ACR-EULAR 2011, moderada a severa con falla, intolerancia o contraindicación a anti-TNF (ambos, infliximab y etanercept) y a un anti-CD20 (esto es, rituximab) |
| Grupo etario | Adultos |
| Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente | 6 meses |
| Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento | <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad activa definida por puntuación CDAI^a >10. - Evidencia en la historia clínica de refractariedad*, intolerancia o contraindicación a infliximab, etanercept y rituximab. <p>*refractariedad: no respuesta luego de 6 meses de tratamiento.</p> |
| Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento | <ul style="list-style-type: none"> - - CDAI (de las últimas 8 semanas a la fecha de presentación del expediente al CFT^b). - Puntuación HAQ-ID^c. |
| Presentar la | <ul style="list-style-type: none"> - CDAI (de las últimas 8 semanas a la fecha de |

| | |
|---|---|
| siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016 | presentación del expediente al CFT). <ul style="list-style-type: none">– Puntuación HAQ-ID (últimas 8 semanas).– Reporte de farmacovigilancia. |
| Criterios de suspensión del tratamiento | <ul style="list-style-type: none">–– Sospecha de reacción adversa seria– Refractoriedad a tofacitinib luego de 6 meses |

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

^a CDAI: Clinical Disease Activity Index), ^b CFT: Comité Farmacoterapéutico, ^c HAQ-ID: *Health Assessment Questionnaire–Disability Index* (cuestionario de evaluación del estado de salud-índice de discapacidad).