


# **Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales**



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>



## INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---


### EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

# Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMÉs) convencionales

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre de 2018

---

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMÉs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>


**Dr. Hans Vásquez Soplopuco**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. María Luz Miraval Toledo**  
**Directora General**  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
**Responsable**  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

---

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos  
antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*


	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Hospital Nacional Hipólito Unanue, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### Autor

Adolfo Aramburu<sup>1</sup>

### Revisores

Romina Tejada<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>


Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Diciembre de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 18-2018.


Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## TABLA DE CONTENIDO


MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN .....	11
II. OBJETIVO .....	14
III. METODOLOGIA .....	14
IV. RESULTADOS.....	16
V. CONCLUSIONES .....	23
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES.....	23
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	23
VIII. FINANCIAMIENTO .....	24
IX. REFERENCIAS.....	24
X. ANEXO .....	28

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Hipólito Unanue, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.
- La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune. A nivel mundial, se estima una prevalencia en adultos del 0,5%. En Perú, se estima una prevalencia entre 0,5% y 1,27%. La AR puede causar daño articular severo y discapacidad, afectando el funcionamiento físico, productividad laboral y calidad de vida.
- Adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana que actúa inhibiendo la función biológica del factor de necrosis tumoral (TNF). Sus eventos adversos (EA) por lo general son leves, aunque también se ha observado un incremento del riesgo de infecciones serias. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos en el 2002 y por la *European Medicines Agency* (EMA) en el 2003. En Perú, cuenta con dos registros sanitarios vigentes.
- El objetivo fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ADA en el tratamiento de AR sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (FARMEc).
- Se identificó tres revisiones sistemáticas (RS), seis guías de práctica clínica (GPC) y tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) que respondieron a la pregunta PICO de interés.
- ADA en monoterapia o terapia combinada con metrotexate (MTX) aumentó consistentemente la probabilidad de alcanzar una mejoría clínica según parámetros del ACR, en comparación con placebo o MTX + placebo. Los inhibidores de TNF con mayor probabilidad de producir mejoría clínica en terapia combinada con un FARMEc fueron certolizumab (CTZ) y etanercept (ETA).
- ADA no produjo efectos significativos sobre la remisión de la enfermedad, comparado con MTX+ placebo o diferentes inhibidores de TNF como golimumab, infliximab o CTZ.
- El riesgo de EA serios, discontinuación por EA o riesgo de cáncer fue similar entre ADA, placebo y diferentes inhibidores de TNF.
- Las GPC recomiendan ADA como alternativa de tratamiento en AR tras la falla a la combinación de dos FARMEc. Una ETS no recomienda dar cobertura de tratamiento a ADA en AR, mientras dos ETS la consideran como una opción de tratamiento.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio y otra como críticamente bajo. La mayoría de GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 70%.

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Hipólito Unanue, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

#### a. Cuadro clínico

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune que afecta a las articulaciones del cuerpo revestidas de líquido sinovial, pudiendo causar daño articular severo y discapacidad. A nivel mundial, se estima que afecta a 5 de cada 1 000 adultos, siendo la prevalencia en mujeres dos a tres veces superior a la observada en varones. En Perú, se estima una prevalencia entre 0,5% y 1,27%. La AR interfiere con el funcionamiento físico, productividad laboral y calidad de vida. Si se trata de manera insuficiente, el 80% de los pacientes tendrá articulaciones mal alineadas y el 40% no podrá trabajar dentro de los 10 años posteriores al inicio de la enfermedad. Aunque la AR es una enfermedad incurable, la terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ha permitido lograr un excelente control de la enfermedad.


#### b. Descripción de la tecnología

Adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana recombinante que se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF), neutralizando su función biológica. Se indica como tratamiento de diferentes enfermedades entre ellas, AR. Los eventos adversos (EA) más comunes son infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis, reacciones en el sitio de inyección, dolor de cabeza y salpullido, aunque también se ha observado un incremento del riesgo de infecciones serias que conducen a hospitalización o muerte. Cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos desde el 2002 y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde el 2003, bajo la denominación comercial de Humira®. En Perú, cuenta con dos registros sanitarios vigentes.

---

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***



	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ADA para el tratamiento de AR sin respuesta óptima a FARME convencionales (FARMEc).

## METODOLOGÍA


Se elaboró la siguiente pregunta PICO, **P:** Pacientes con AR sin respuesta óptima a FARMEc; **I:** ADA en monoterapia o terapia combinada con metotrexato (MTX); **C:** placebo o inhibidores de TNF en monoterapia o terapia combinada con MTX; **O:** ACR 20, 50, 70; remisión de la enfermedad; calidad de vida y EA. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECAs), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ECAs, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ECAs y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

## RESULTADOS

Se identificó tres RS, seis GPC y tres ETS que respondieron a la pregunta PICO de interés. En relación a la eficacia medida con el **ACR20**, ADA en monoterapia fue superior a placebo (odds ratio [OR]: 3,51; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 2,65 a 4,68), y en terapia combinada, superior a FARMEc (OR: 4,95; IC95%: 3,16 a 7,77). La probabilidad de ser el mejor tratamiento en terapia combinada con un FARMEc fue mayor para certolizumab (CTZ) (70,7%) y etanercept (ETA) (29,4%). Empleando como medida de eficacia el **ACR 50**, ADA en monoterapia fue superior a placebo y a placebo + MTX, y similar a golimumab (GOL) y CTZ. En terapia combinada con MTX, fue superior a placebo y ADA, y similar a GOL, ADA y placebo + MTX. La probabilidad de ser el mejor tratamiento en terapia combinada con un FARMEc fue mayor para ETA (61%) y CTZ (37,2%). Finalmente con **ACR 70**, ADA en monoterapia o terapia combinada, fue superior a placebo, placebo + MTX, y FARMEc. La probabilidad de ser el mejor tratamiento en terapia combinada con un FARMEc fue mayor para CTZ (69,5%) y ETA (25,5%). En relación a la **remisión de la enfermedad**, ADA en monoterapia fue similar a placebo, placebo + MTX y GOL. En terapia combinada con MTX fue similar a placebo + MTX,

---

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

placebo, IFX + MTX, GOL + MTX y CTZ + MTX. No se observaron diferencias significativas de la frecuencia de EA serios entre ADA en monoterapia o terapia combinada con MTX, y placebo, MTX o diferentes anti-TNF. El riesgo de discontinuación por EA sólo fue superior en ADA comparado con placebo. No se observaron diferencias en el riesgo de cáncer, comparado con MTX, ETA e IFX.

Las GPC incluidas recomiendan terapia biológica en pacientes con AR que han experimentado fallo al tratamiento con una combinación de dos FARMEc o como terapia inicial en pacientes con mal pronóstico o rápida progresión de la enfermedad, considerando el uso de ADA como alternativa de tratamiento sin especificar una prioridad de uso respecto a otros inhibidores de TNF. Dos ETS incluidas concluyen que ADA es una opción de tratamiento para pacientes con AR severa, mientras que un informe de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas no recomienda su inclusión en el petitorio nacional de medicamentos esenciales (PNUME).


Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio, y una fue considerada como críticamente bajo. Todas las GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 70%.

## CONCLUSIONES

- Adalimumab en monoterapia o terapia combinada con MTX mejoró consistentemente la probabilidad de alcanzar una mejoría clínica definida según parámetros del ACR, en comparación con placebo y MTX + placebo. Los inhibidores de TNF con mayor probabilidad de producir mejoría clínica en terapia combinada con un FARMEc fueron CTZ y ETA.
- Adalimumab no produjo efectos significativos sobre la remisión de la enfermedad, comparado con MTX + placebo o diferentes inhibidores de TNF como GOL, IFX o CTZ.
- El riesgo de EA serios, discontinuación por eventos adversos o riesgo de cáncer fue similar entre ADA, placebo y diferentes inhibidores de TNF.
- Las GPC incluidas recomiendan ADA como alternativa de tratamiento en AR tras la falla a la combinación de dos FARMEc, sin preferencia sobre otros inhibidores de TNF. Un informe nacional no recomienda la inclusión de la tecnología en el PNUME para el tratamiento en AR, mientras que dos ETS internacionales consideran ADA como una opción de tratamiento.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio y otra como críticamente bajo. La mayoría de GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 70%.

**PALABRAS CLAVES:** adalimumab, artritis reumatoide, evaluación de la tecnología biomédica.

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Hipólito Unanue, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

### 1.1 Cuadro clínico

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune que afecta típicamente a las articulaciones del cuerpo revestidas de líquido sinovial, como las que se encuentran en las manos y en los pies, pudiendo causar daño articular severo y discapacidad (1).


A nivel mundial, se estima que esta enfermedad afecta a 5 de cada 1 000 adultos, siendo la prevalencia en mujeres dos a tres veces superior a la observada en varones, con un pico máximo de incidencia en la sexta década de vida (2,3). En Perú, no existen datos representativos de prevalencia a nivel nacional; aunque dos estudios han calculado una prevalencia de 0,5% en población urbano-marginal de Lima (4) y 1,3% en población urbana residente en zonas de gran altitud en Sierra (5).

Las causas de la AR son desconocidas. Sin embargo, se han identificado factores genéticos y ambientales que podrían contribuir a su desarrollo (6–10). La AR interfiere con el funcionamiento físico, productividad laboral y calidad de vida (11–13). Si se trata de manera insuficiente, el 80% de los pacientes tendrá articulaciones mal alineadas y el 40% no podrá trabajar dentro de los 10 años posteriores al inicio de la enfermedad (2).

Aunque la AR es una enfermedad incurable, los enfoques terapéuticos modernos han permitido lograr un excelente control de la misma (2). Las recomendaciones propuestas por la *European League Against Rheumatism* (EULAR) incluyen iniciar tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) tan pronto como se realice el diagnóstico, considerando la utilización de metotrexato (MTX) como primera estrategia de tratamiento, o leflunomida o sulfazalazina en

---

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

caso de contraindicación o intolerancia temprana a MTX. Los glucocorticoides pueden ser considerados a corto plazo, pero deben reducirse lo más rápido clínicamente posible (14).

Si no hay mejoría en los tres primeros meses o no se alcanzan los objetivos a los seis meses, se recomienda iniciar una segunda línea de tratamiento con un FARME biológico o sistémico dirigido, combinado con un FARME convencional (FARMEc). En caso de falla, se recomienda una tercera línea de tratamiento usando un FARME biológico o sistémico dirigido diferente, en combinación con un FARMEc. Todos los FARME biológicos aprobados se pueden usar sin un posicionamiento jerárquico. Los FARME biosimilares aprobados deben preferirse si son más baratos, debido a que tienen una eficacia y seguridad similar a los originadores. Durante la remisión, se puede reducir la dosis del FARMEc, reducir la dosis de terapia o extender los intervalos de tratamiento (14). En la tabla 1 se presentan los FARME aprobados para AR.


## **1.2 Tecnología sanitaria**

El adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina (IgG1) humana recombinante formado exclusivamente por secuencias peptídicas humanas. Se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF) y neutraliza su función biológica, al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular (18). Este medicamento está indicado para el tratamiento de diferentes enfermedades reumatológicas, como AR, recomendándose una dosis de 40 mg cada dos semanas (18).

Los eventos adversos (EA) más comunes (incidencia >10%) son: infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis, reacciones en el sitio de inyección, dolor de cabeza y salpullido. También se ha observado un incremento del riesgo de infecciones serias que conducen a hospitalización o muerte, incluyendo tuberculosis, sepsis bacteriana, infecciones fúngicas invasivas e infecciones debido a otros patógenos oportunistas. Asimismo, se han notificado casos de linfoma y otras neoplasias malignas, algunas fatales, en niños y adolescentes tratados con inhibidores del TNF (18).

---

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>


**Tabla 1.** Principales fármacos modificadores de la enfermedad aprobados para el tratamiento de artritis reumatoide.

Compuesto	Dosis	Autorización	RS en Perú*
<b>FARMEs convencionales</b>			
Metotrexato (MTX)	10-25 mg/semana	FDA, EMA	Sí
Leflunomida (LEF)	20 mg/día	FDA, EMA	Sí
Sulfasalazina (SFZ)	2-4 g/día	FDA, EMA	Sí
Hidroxicloroquina (HCQ)	400 mg/día	FDA	Sí
<b>FARMEs biológicos anti-TNF</b>			
Adalimumab (ADA)	40 mg/ dos semanas	FDA, EMA	Sí
Certolizumab (CTZ)	200 mg/ dos semanas	FDA, EMA	Sí
Etanercept (ETA)	50 mg/semana	FDA, EMA	Sí
Golimumab (GOL)	50 mg/mes	FDA, EMA	Sí
Infliximab (IFX)	3-10 mg/kg/8 semanas	FDA, EMA	Sí
<b>FARMEs biológicos anti-IL-6R</b>			
Tocilizumab (TZC)	162 mg/semana	FDA, EMA	Sí
Sarilumab (SAR)	150- 200 mg/dos semanas	FDA, EMA	No
<b>FARMEs biológicos anti-CD20</b>			
Rituximab (RTX)	1000 mg/ 6 meses	FDA, EMA	Sí
<b>FARMEs biológicos CD80/86, co-estimulación</b>			
Abatacept (ABA)	125 mg/semana	FDA, EMA	Sí (provisional)
<b>FARMEs sintéticos dirigidos</b>			
Tofacitinib (TFC)	10 mg/día	FDA, EMA	Sí
Baricitinib (BAR)	2-4 mg/día	FDA, EMA	Sí

FARMEs: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; RS: registro sanitario. **Fuente:** elaboración propia en base a las referencias (2,15-17)

El ADA cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos desde el año 2002 (15) y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde el año 2003 (16), bajo la denominación comercial de Humira®. En el Perú, cuenta con dos registros sanitarios vigentes (BE00956 y BE00957) bajo la denominación comercial de Humira® 40 mg/0,8 ml (Abbvie S.A.S. Estados Unidos) (17).

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales.

## III. METODOLOGIA


### 3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales? (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Pregunta PICO.

<b>P</b>	Pacientes con artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales, como metotrexato, sulfasalazina, leflunomida o hidroxicloroquina
<b>I</b>	Adalimumab en monoterapia o terapia combinada con metotrexato
<b>C</b>	Placebo o inhibidores de TNF, en monoterapia o terapia combinada con metotrexato
<b>O</b>	<p><b>Eficacia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probabilidad de alcanzar una mejoría del 20%, 50% y 70% en los criterios propuestos por el American College of Rheumatology (ACR 20, 50, 70).</li> <li>• Probabilidad de remisión de la enfermedad, evaluada según puntuación DAS &lt;1,6 o DAS28 &lt;2,6</li> <li>• Calidad de vida</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### 3.2 Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de AR sin respuesta óptima a FARMEc, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 08 de diciembre de 2018. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante. Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

### 3.3 Selección de evidencia

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECAs), revisiones sistemáticas (RS) de ECAs, con o sin meta-análisis, y evaluaciones económicas (EE), publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación. En caso de hallar más de una RS que reporte información sobre un mismo desenlace, se preferirá aquella que haya realizado una síntesis cuantitativa y/o incluya el periodo de búsqueda más reciente.

### 3.4 Extracción de datos


Un sólo revisor extrajo la información relevante de los artículos y documentos seleccionados.

### 3.5 Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

**Revisiones sistemáticas:** se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (20). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

*Ensayos clínicos aleatorizados:* se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (21), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

*Guías de práctica clínica:* se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (22), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

## IV. RESULTADOS

### 4.1 Selección de estudios

Se identificaron tres RS (23–25), seis GPC (14,26–30) y tres ETS (31–33), que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron EE realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

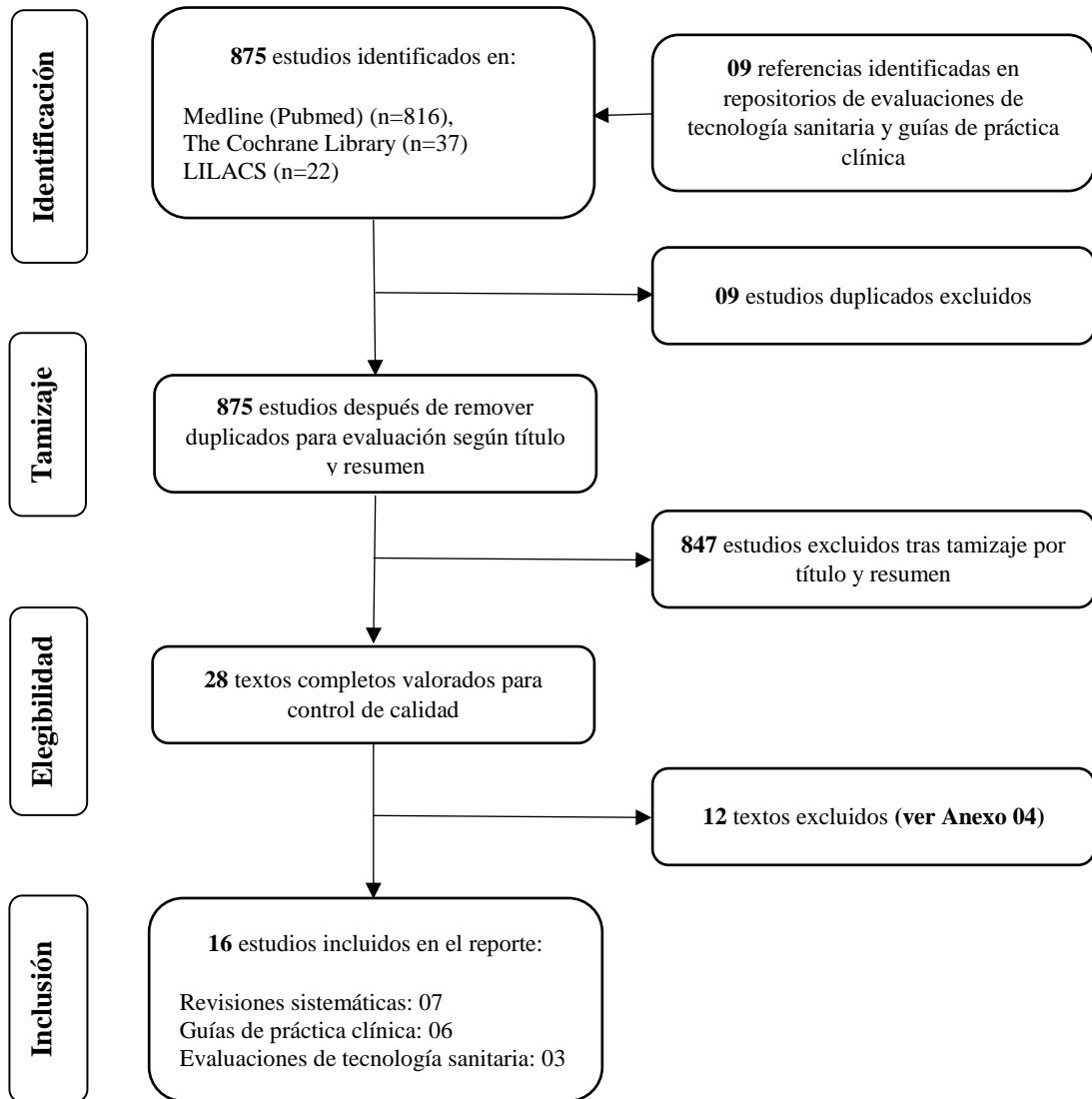
Todas las RS identificadas desarrollaron meta-análisis en red para evaluar el efecto de diferentes terapias biológicas, entre ellas ADA, para el tratamiento de adultos con AR. No se halló una definición común para identificar la falta de respuesta óptima a FARMEc, considerándose como definición equivalente a población tratada previamente con FARMEc (23), población con falla al tratamiento con FARMEc (24), y pacientes refractarios a MTX (25). Dos RS fueron publicadas en los años 2016 y 2017 (24,25), mientras que la restante fue publicada en el año 2012 (23). Todas las RS consideraron únicamente ECAs, cuyo número varió entre 16 y 41 estudios. Una RS fue financiada por un laboratorio privado (23), mientras que las dos restantes fueron financiadas por agencias sin fines de lucro (24) y organismos gubernamentales (25). Las características de las RS incluidas se describen en el **Anexo 05**.

---


*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 18-2018*



**Figura 1.** Flujograma de selección de artículos.



Tomado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Dos GPC fueron desarrolladas por sociedades médicas privadas (14,30), mientras que las cuatro restantes fueron desarrolladas por agencias públicas, tres de ellas procedentes de países de América Latina (27–29) y una procedente de Europa (26). El periodo de publicación de las diferentes GPC comprendió desde el año 2011 hasta el año 2018.

Las evaluaciones fueron enfocadas en pacientes con AR refractarios a terapias convencionales y evaluaron el uso de diferentes terapias biológicas, entre ellas ADA. Las agencias elaboradoras de estos documentos fueron el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido (31), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia (33) y la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) de Perú (32). El resumen de los principales resultados se describe en el **Anexo 06**.

#### **4.2 Resultados de eficacia**


##### **Criterios del American College of Rheumatology (ACR)**

En pacientes tratados previamente con un FARMEc, la probabilidad de alcanzar un ACR20 fue mayor en ADA comparado con placebo (odds ratio [OR]: 4,95; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 3,16 a 7,77). La probabilidad de ser el mejor tratamiento en monoterapia correspondió a tocilizumab (TCZ) (64,9%) y etanercept (ETA) (28%). En terapia combinada con un FARMEc, ADA incrementó la probabilidad de alcanzar el criterio ACR 20, comparado con sólo recibir FARMEc (OR: 3,51; IC95%: 2,65 a 4,68). La probabilidad de ser el mejor tratamiento en terapia combinada con un FARMEc, correspondió a certolizumab (CTZ) (70,7%) y ETA (29,4%) (23).

En pacientes con falla al tratamiento con FARMEc, ADA incrementó la probabilidad de alcanzar el criterio ACR 50 comparado con placebo, tanto en monoterapia (OR: 3,69; IC95%: 2,13 a 6,72), como en terapia combinada con MTX (OR: 23,24; IC95%: 9,03 a 57,59). Cuando se comparó con placebo + MTX, las diferencias se mantuvieron significativas para ADA sólo en terapia combinada con MTX (OR: 6,35; IC95%: 3,76 a 11,26) (24). Asimismo, ADA + MTX fue superior a ADA en monoterapia (OR: 6,24; IC95%: 2,30 a 15,44). No se observaron diferencias entre ADA, golimumab (GOL) y CTZ en monoterapia, ni entre ADA y GOL en terapia combinada con MTX (24). La probabilidad de ser el mejor tratamiento de alcanzar el criterio ACR 50 en terapia combinada con un FARMEc, correspondió a ETA (61%) y CTZ (37,2%) (23).

---

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

En pacientes tratados previamente con un FARMEc, ADA + FARMEc incrementó la probabilidad de alcanzar el criterio ACR 70, comparado con recibir solo FARMEc (OR: 3,96; IC 95%: 2,51 a 6,5). La probabilidad de ser el mejor tratamiento en terapia combinada con FARMEc correspondió a ETA (69,5%) y CTZ (25,5%). En monoterapia, ADA incrementó la probabilidad de alcanzar el criterio ACR 70, comparado con placebo (OR: 11,42; IC 95%: 3,87 a 44,01), siendo TCZ (64,9%) y ETA (28%) los tratamiento con mayor probabilidad de alcanzar el criterio ACR 70 (23). En pacientes refractarios a metotrexato, ADA incrementó la probabilidad de alcanzar el criterio ACR 70 comparado con placebo más MTX, tanto en monoterapia (OR: 13,3; IC 95%: 1,708 a 52,97), como en terapia combinada con MTX (OR: 8,086; IC 95%: 2,762 a 19,65). En comparación con otros anti-TNF, ADA en monoterapia ocupó el segundo lugar en la probabilidad de ser el mejor tratamiento (36%), detrás de CTZ + MTX (36,7%) (25).

#### **Remisión de la enfermedad (*Disease Activity Score [DAS]*)**


En pacientes con falla al tratamiento con FARMEc, ADA + MTX incrementó la probabilidad de remisión de la enfermedad (puntuación DAS <1,6 o DAS28 <2,6), comparado con placebo + MTX (OR: 4,68; IC95%: 1,54 a 16,01), sin diferencias significativas entre ADA y placebo más MTX. No se observaron diferencias significativas entre ADA en monoterapia o terapia combinada con MTX, en comparación con otros anti-TNF como ETA o infliximab (IFX) en monoterapia o en terapia combinada con MTX. Sólo se observó diferencias estadísticamente significativas a favor de GOL + MTX, comparado con ADA en monoterapia (OR: 8,85; IC 95%: 1,06 a 76,90), sin diferencias significativas cuando se comparó con ADA en terapia combinada con MTX (24).

#### **Calidad de vida**

En pacientes con falla al tratamiento con FARMEc, la función física, evaluada mediante la disminución del puntaje en la escala *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), mejoró significativamente en los pacientes tratados con ADA, comparado con placebo (diferencia de medias [DM]: -0,29; IC95%: -0,51 a -0,06) y en pacientes tratados con ADA + MTX, comparado con MTX solo (DM: -0,32; IC95%: -0,56 a -0,07). No se hallaron diferencias entre ADA + MTX y placebo, ni entre ADA y MTX. No se hallaron diferencias significativas entre ADA y otros anti-TNF, en monoterapia o terapia combinada con MTX (24).

---

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

En pacientes refractarios a MTX, no se hallaron diferencias significativas en la reducción del puntaje promedio en la escala HAQ entre ADA en monoterapia o terapia combinada con MTX y placebo + MTX. Otros anti-TNF, como CTZ y GOL tampoco mostraron un efecto significativo comparado con placebo + MTX (25).

### **4.3 Resultados de seguridad**

#### **Eventos adversos serios**

En pacientes con falla al tratamiento con FARMEc, ADA en monoterapia o terapia combinada con MTX, no produjo un incremento significativo del riesgo de desarrollar EA serios, comparado con placebo o MTX. En comparación con otros anti-TNF como monoterapia, se observó un incremento significativo del riesgo con CTZ comparado con ADA (OR: 4,27; IC95%: 1,05 a 18,66), sin diferencias significativas entre ADA y GOL. En comparación con otros anti-TNF en terapia combinada con MTX, no se observaron diferencias significativas entre ADA, CTZ y GOL (24).

#### **Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos**

En pacientes con falla al tratamiento con FARMEc, ADA en terapia combinada con MTX incrementó el riesgo de discontinuar el tratamiento por EA (OR: 1,96; IC95%: 0,95 a 3,70) comparado con placebo, sin diferencias significativas entre placebo y ADA en monoterapia. No se observaron diferencias significativas entre MTX y ADA en monoterapia o terapia combinada con MTX. En comparación con otros anti-TNF en monoterapia, no se registraron diferencias entre ADA y CTZ. En comparación con otros anti-TNF en terapia combinada con MTX, no se registraron diferencias entre ADA e IFX, CTZ o GOL (24).


#### **Cáncer**

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con falla al tratamiento con FARMEc, tratados con ADA en monoterapia o terapia combinada con MTX, en comparación con pacientes tratados sólo con MTX. Tampoco se observaron diferencias en el riesgo de desarrollar cáncer en pacientes tratados con ADA + MTX, en comparación con ETA o IFX + MTX (24).

### **4.4 Evaluaciones de tecnología sanitaria**

La ETS del NICE recomienda el uso de ADA, ETA, IFX, CTZ, GOL, TZC y abatacept (ABA), en combinación con MTX como opciones para el tratamiento de AR severa (puntaje DAS28 > 5,1),

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

enfermedad que no ha respondido al tratamiento intensivo con una combinación de FARMEc y condicionado a que las compañías brindan el descuento acordado en sus esquemas de acceso para pacientes.

El informe de DIGEMID no recomienda la inclusión de ADA, IFX, ETA o TZC en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), pues considera que existen otros medicamentos ya incluidos efectivos seguros y de menor costo.

La ETS de IETS concluye que existe evidencia que ABA, ADA, certolizumab, ETA, GOL, IFX, rituximab y TZC, son más efectivos que placebo cuando son usados en combinación con MTX en pacientes refractarios al tratamiento con FARMES no biológicos, aunque ADA, certolizumab, ETA, GOL e IFX adicionados a MTX se asociaron con una probabilidad superior de abandono de la terapia, comparado con placebo con metotrexato. No se incluye ninguna recomendación sobre la decisión de cobertura en el sistema de salud.

#### **4.5 Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica**


Todas las GPC identificadas coinciden en recomendar el inicio de tratamiento farmacológico con FARME convencionales (MTX, sulfasalazina, leflunomida e hidroxicloroquina) tan pronto como sea posible después de haber sido realizado el diagnóstico de AR. La terapia biológica se recomienda en pacientes que han experimentado fallo al tratamiento con una combinación de dos FARMEc o como terapia inicial en pacientes con mal pronóstico o rápida progresión de la enfermedad. Las GPC consideran el uso de ADA como alternativa de tratamiento sin especificar una prioridad de uso respecto a otros inhibidores de TNF. La GPC del NICE recomienda iniciar tratamiento biológico con el medicamento menos costoso y condicionado a un descuento proporcionado por el fabricante. La GPC de EULAR recomienda el uso de inhibidores de TNF biosimilares aprobados, debido a que son más baratos que los fármacos originadores y han demostrado similar eficacia y seguridad.

#### **4.6 Evaluaciones económicas**

No se identificaron EE desarrolladas en Perú, ni en otros países de América Latina. Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (19), el costo de tratamiento con Humira® en un

---

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

paciente con artritis reumatoide ascendería a S/. 7 626,14, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Costos del medicamento por un mes de tratamiento\*.

Indicación	Nombre del medicamento	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada al mes	N° de viales al mes	Costo total (S/.)
Artritis reumatoide	Humira® 40 mg/0,8 ml	3813,07	80 mg	02 viales	<b>S/. 7 626,14</b>

\* Los precios corresponden al más bajo en el sector privado. No se encontró información de precios en el sector público.


**Fuente:** Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (19)

#### 4.7 Evaluación de calidad

Una RS (25) fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo, debido a la presencia de debilidades críticas como no haber realizado un protocolo previo a la revisión y no haber investigado el sesgo de publicación, ni discutido su posible impacto en los resultados. Dos RS (23,24) fueron consideradas como nivel de confianza medio, al haber presentado dos o más debilidades no críticas, entre ellas la ausencia de una explicación sobre la elección del diseño de los estudios a incluir en la revisión, no informar la fuente de financiamiento de los estudios incluidos, y en una de las revisiones (23), la ausencia de una selección de estudios y extracción de datos por duplicado (**Anexo 07a**).

La valoración global de calidad fue superior al 70% en todas las GPC incluidas, siendo las elaboradas por el NICE (26) y el Ministerio de Salud de Colombia (27) las que obtuvieron la puntuación más alta con 86,8% y 86,5%, respectivamente. En el dominio correspondiente al rigor en la elaboración, los puntajes más altos fueron alcanzados por las GPC del Ministerio de Salud de Colombia (27) y del NICE (26) con 85,7% y 80,4%, respectivamente, mientras que todas las demás GPC obtuvieron una puntuación superior al 75% (**Anexo 07b**).

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMes) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## V. CONCLUSIONES

- Adalimumab en monoterapia o terapia combinada con MTX mejoró consistentemente la probabilidad de alcanzar una mejoría clínica definida según parámetros del ACR, en comparación con placebo y MTX + placebo. Los inhibidores de TNF con mayor probabilidad de producir mejoría clínica en terapia combinada con un FARMec fueron CTZ y ETA.
- Adalimumab no produjo efectos significativos sobre la remisión de la enfermedad, comparado con MTX + placebo o diferentes inhibidores de TNF como GOL, IFX o CTZ.
- El riesgo de EA serios, discontinuación por EA o riesgo de cáncer fue similar entre ADA, placebo y diferentes inhibidores de TNF.
- Las GPC incluidas recomiendan ADA como alternativa de tratamiento en AR tras la falla a la combinación de dos FARMec, sin preferencia sobre otros inhibidores de TNF. Un informe elaborado por DIGEMID en el 2015 no recomendó la inclusión en el PNUME de ADA para el tratamiento en AR, mientras que dos ETS internacionales consideran ADA como una opción de tratamiento.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio y otra como críticamente bajo. La mayoría de GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 70%.

## VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES


AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

---

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMes) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## VIII. FINANCIAMIENTO


La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## IX. REFERENCIAS

1. Wailoo A, Hock ES, Stevenson M, Martyn-St James M, Rawdin A, Simpson E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2017;21(71):1-258.
2. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-72.
3. Gibofsky A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A Synopsis. *Am J Manag Care.* 2014;20(7 Suppl):S128-135.
4. Gamboa R, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho J, Gutiérrez C, et al. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano-marginal: resultados del primer estudio Copcord en el Perú. *Rev Peru Reumatol.* 2009;15(1):40-6.
5. Vega-Hinojosa O, Cardiel MH, Ochoa-Miranda P. Prevalence of musculoskeletal manifestations and related disabilities in a Peruvian urban population living at high altitude. COPCORD Study. Stage I. *Reumatol Clin.* 2018;14(5):278-84.
6. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(1):3-18.
7. Firestein GS. Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: The intersection of genetics and epigenetics. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2018;129:171-82.
8. Seror R, Henry J, Gusto G, Aubin H-J, Boutron-Ruault M-C, Mariette X. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2018;
9. Sigaux J, Biton J, André E, Semerano L, Boissier M-C. Air pollution as a determinant of rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2018;
10. Skoczyńska M, Świerkot J. The role of diet in rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2018;56(4):259-67.
11. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):123-30.


***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***



	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>


12. Munsterman T, Takken T, Wittink H. Are persons with rheumatoid arthritis deconditioned? A review of physical activity and aerobic capacity. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:202.
13. Verstappen SMM. Rheumatoid arthritis and work: The impact of rheumatoid arthritis on absenteeism and presenteeism. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(3):495-511.
14. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.
15. U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Products. [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
16. European Medicines Agency. Medicines. [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
17. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
18. Abbvie. Humira®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2018]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125057s4091bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125057s4091bl.pdf)
19. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
20. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
21. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
22. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica [Internet]. [citado 8 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
23. Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S, Spurdin D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biol Targets Ther.* 2012;6:429-64.
24. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD012437.

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

25. Choi M, Hyun MK, Choi S, Tchoe HJ, Lee SY, Son KM, et al. Comparative efficacy of biological agents in methotrexate-refractory rheumatoid arthritis patients: a Bayesian mixed treatment comparison. *Korean J Intern Med.* 2017;32(3):536-47.
26. National Institute for Health and Care Excellence. Rheumatoid arthritis in adults: management (NG100). Reino Unido: NICE; 2018.
27. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. Bogotá, Colombia: MSPS; 2014.
28. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide del adulto. México, D. F.: CENETEC; 2011.
29. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGÉ: Artritis reumatoide. Santiago de Chile: MINSAL; 2014.
30. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2016;68(1):1-26.
31. National Institute for Health and Care Excellence. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed. Reino Unido: NICE; 2016.
32. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA. Adalimumab, Tocilizumab, Infliximab y Etanercept para artritis reumatoidea. Lima, Perú: DIGEMID; 2015.
33. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Terapia biológica para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide refractaria. Bogotá, Colombia: IETS; 2013.
34. Alfonso-Cristancho R, Armstrong N, Arjunji R, Riemsma R, Worthy G, Ganguly R, et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):25-34.
35. Bae S-C, Lee YH. Comparative efficacy and safety of TNF-inhibitor plus methotrexate versus oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018;56(6):263-9.
36. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(5):409-23.
37. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs--a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:102.


***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMÉS) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

38. Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, Geborek P, Bliddal H, Saxne T, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol.* 2011;40(1):1-7.
39. Mary J, De Bandt M, Lukas C, Morel J, Combe B. Triple Oral Therapy Versus Antitumor Necrosis Factor Plus Methotrexate (MTX) in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to MTX: A Systematic Literature Review. *J Rheumatol.* 2017;44(6):773-9.
40. Mazouyes A, Clay M, Bernard A-C, Gaudin P, Baillet A. Efficacy of triple association methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine in early treatment of rheumatoid arthritis with insufficient response to methotrexate: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2017;84(5):563-70.
41. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaeffer T. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2013;80(4):386-92.
42. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):266-71.
43. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):225-30.
44. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, 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. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD012183.
45. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2016;20(35):1-610.

---


*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## **X. ANEXOS**

---

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## ANEXO 01

### DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda en Medline (Pubmed).

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	"Arthritis, Rheumatoid" [mh]	106 964
#2	"Rheumatoid Arthritis" [tiab]	98 086
#3	(#1 OR #2)	138 741
#4	"Antirheumatic Agents" [mh]	101 577
#5	"Antirheumatic Agents" [Pharmacological Action]	404 539
#6	DMARD* [tiab]	4 272
#7	Adalimumab [mh]	4 475
#8	Adalimumab [tiab]	5 786
#9	Humira [tiab]	215
#10	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	441 194
#11	cDMARD* [tiab]	46
#12	methotrexate [tiab]	38 729
#13	(#11 OR #12)	38 751
#14	fail* [tiab]	986 815
#15	"MTX-refractory" [tiab]	13
#16	inadequate respon* [tiab]	2 423
#17	incomplete respon* [tiab]	1 061
#18	(#14 OR #15 OR #16 OR #17)	989 730
#19	(#3 AND #10 AND (#13 AND #18))	816


Fecha de búsqueda: 08 de diciembre de 2018

**Tabla 2.** Estrategia de búsqueda en LILACS.

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	adalimumab [Palabras] and rheumatoid arthritis [Palabras]	37

Fecha de búsqueda: 08 de diciembre de 2018


*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Tabla 3.** Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library.

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all tres	5286
#2	(Rheumatoid Arthritis):ti,ab,kw	10786
#3	#1 OR #2	11012
#4	MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all tres	9238
#5	(DMARD\$):ti,ab,kw	1116
#6	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all tres	528
#7	(Adalimumab):ti,ab,kw	1968
#8	(Humira):ti,ab,kw	117
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11704
#10	(cDMARD\$):ti,ab,kw	26
#11	(methotrexate):ti,ab,kw	8840
#12	#10 OR #11	8860
#13	(fail\$):ti,ab,kw	3127
#14	("MTX-refractory"):ti,ab,kw	12
#15	(inadequate respon\$):ti,ab,kw	4
#16	(incomplete respon\$):ti,ab,kw	3
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	3145
#18	(#3 AND #9 AND (#12 AND #17))	22

Fecha de búsqueda: 08 de diciembre de 2018


	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## ANEXO 02

### ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
European League Against Rheumatism (EULAR)	Arthritis	6	1	No incluye tratamiento farmacológico (3), versión desactualizada (2)
American College of Rheumatology (ACR)	Arthritis	1	1	
World Health Organization	Arthritis	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Arthritis	3	1	Diferentes patologías (2)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Arthritis	1	0	GPC artritis temprana (no emite recomendaciones sobre uso de biológicos)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Arthritis, filter by: Product line: Methods and guidelines	2	0	Diferentes tipos de publicación (2)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Arthritis	5	0	Diferentes patologías (2), versiones caducadas (3)
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Arthritis	6	1	Diferentes patologías (5)
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Arthritis	1	1	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Arthritis	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Arthritis	2	1	Diferente patología (1)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Arthritis	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Arthritis	0	0	

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMes) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>


### ANEXO 03

## ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Adalimumab	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Adalimumab	1	0	Diferente patología (1)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Adalimumab	11	1	Diferentes medicamentos (3), otros tipos de publicación (6), duplicados (1)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Adalimumab Filter by product line, Health Technology Assessment	6	0	Exclusión de estudios en población con falla a MTX (1), Diferentes patologías (1), diferentes tipos de publicación (1), diferentes medicamentos (3)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Adalimumab	10	0	Diferentes patologías (8), diferentes medicamentos (1), falla a anti-TNF y anti-CD20 (1)
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Filtro: Autor DIGEMID, Adalimumab	5	1	Diferentes medicamentos (3), diferentes patologías (1)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Adalimumab and "rheumatoid arthritis" Filter: Technology appraisal guidance, published	21	1	Falla a anti-TNF (1), diferentes medicamentos (6), diferente patología (13),

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***



	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

#### ANEXO 04

#### MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Alfonso-Cristancho <i>et al.</i> (34)	Comparaciones versus tocilizumab (anti-IL-6R)
2	Bae & Lee <i>et al.</i> (35)	Comparación con triple terapia con FARMec
3	Buckley <i>et al.</i> (36)	Resultados solo a nivel de clase de medicamentos
4	Jansen <i>et al.</i> (37)	Resultados solo a nivel de clase de medicamentos
5	Kristensen <i>et al.</i> (38)	No diferencia pacientes sin respuesta óptima a FARMec
6	Mary <i>et al.</i> (39)	Comparación con triple terapia con FARMec
7	Mazouyès <i>et al.</i> (40)	Comparación con triple terapia con FARMec
8	Pierreisnard <i>et al.</i> (41)	Periodo de búsqueda desactualizado
9	Salliot <i>et al.</i> (42)	Periodo de búsqueda desactualizado
10	Schmitz <i>et al.</i> (43)	Periodo de búsqueda desactualizado
11	Singh <i>et al.</i> (44)	Resultados solo a nivel de clase de medicamentos
12	Stevenson <i>et al.</i> (45)	Periodo de búsqueda desactualizado

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMes) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

ANEXO 05. Características de los estudios incluidos

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	N° de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Choi <i>et al.</i> (2017)(25)	MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, KoreaMed, KMBASE, KISS, KISTI (bases de datos coreanas) <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta julio 2013	ECA	16	Meta-análisis en red	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adalimumab,</li> <li>Etanercept,</li> <li>Golimumab,</li> <li>Infliximab,</li> <li>Certolizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACR 20/50/70</li> <li>Health Assessment Questionnaire (HAQ)</li> <li>Disease Activity Score 28 (DAS28)</li> </ul>	Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (organismo gubernamental)
Singh <i>et al.</i> (2016)(24)	The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); The Cochrane Library, MEDLINE (via OVID), Embase (via OVID). <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta junio 2015	ECA	41	Meta-análisis en red	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abatacept</li> <li>Adalimumab,</li> <li>Anakira</li> <li>Certolizumab</li> <li>Etanercept,</li> <li>Golimumab,</li> <li>Infliximab,</li> <li>Rituximab,</li> <li>Tocilizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACR 50</li> <li>Remisión de la enfermedad (DAS &lt;1,6 o DAS28 &lt; 2,6)</li> <li>HAQ</li> <li>Progresión radiográfica</li> <li>Abandono debido a eventos adversos</li> <li>Eventos adversos serios</li> <li>Cáncer</li> </ul>	The Oak Foundation, Suiza (organización sin fines de lucro)
Orme <i>et al.</i> (2012)(23)	MEDLINE (via OVID), EMBASE (via OVID), The Cochrane Library <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta 15 abril, 2011	ECA	37	Meta-análisis en red	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abatacept</li> <li>Adalimumab,</li> <li>Certolizumab</li> <li>Etanercept,</li> <li>Golimumab,</li> <li>Infliximab,</li> <li>Rituximab,</li> <li>Tocilizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACR 20/50/70</li> </ul>	Laboratorio Pfizer Ltd

ACR: American College of Rheumatology; ECA: ensayos clínicos aleatorizados



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Tabla 6a. Principales hallazgos de eficacia.

Desenlace	Población	Intervención	Comparador	Odds Ratio (IC 95%)
Probabilidad de alcanzar un ACR 20	Pacientes con AR tratados previamente con un FARMec	ADA + FARMec	FARMec	3,51 (2,65 a 4,68)
		ADA	Placebo	4,95 (3,163 a 7,77)
Probabilidad de alcanzar un ACR 50	Pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMec	ADA	Placebo	3,69 (2,13 a 6,72)
		ADA + MTX	Placebo	23,24 (9,03 a 57,59)
		ADA	Placebo + MTX	1,03 (0,50 a 2,31)
		ADA + MTX	Placebo + MTX	6,35 (3,76 a 11,26)
		GOL SC	ADA	2,16 (0,74 a 6,48)
		GOL IV	ADA	1,73 (0,54 a 5,57)
		CTZ	ADA	2,59 (0,71 a 10,10)
		ADA + MTX	ADA	6,24 (2,30 a 15,44)
		GOL SC + MTX	ADA + MTX	0,99 (0,43 a 2,34)
		GOL IV + MTX	ADA + MTX	0,38 (0,16 a 0,89)

Continúa en la siguiente página...



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

Tabla 6a. Principales hallazgos de eficacia.

*Continuación...*

Desenlace	Población	Intervención	Comparador	Odds ratio (IC 95%)
Probabilidad de alcanzar un ACR 70	Pacientes con AR tratados previamente con un FARMec	ADA + FARMec	FARMec	3,963 (2,513 a 6,5)
		ADA	Placebo	11,42 (3,866 a 44,01)
	Pacientes con AR refractarios a MTX	ADA	Placebo + MTX	13,3 (1,708 a 52,97)
		ADA + MTX	Placebo + MTX	8,086 (2,762 a 19,65)
Probabilidad de alcanzar la remisión de la enfermedad (DAS <1,6 o DAS28 <2,6)	Pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMec	ADA + MTX	Placebo + MTX	4,68 (1,54 a 16,01)
		ADA	Placebo + MTX	1,19 (0,19 a 7,38)
		ADA	Placebo	1,22 (0,07 a 22,02)
		ADA + MTX	Placebo	4,95 (0,45 a 57,22)
	Pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMec	GOL IV	ADA	1,21 (0,13 a 0,80)
		GOL SC	ADA	2,89 (0,15 a 53,58)
		IFX + MTX	ADA + MTX	0,85 (0,20 a 3,33)
		GOL IV + MTX	ADA + MTX	0,80 (0,17 a 3,67)
		CTZ + MTX	ADA + MTX	0,68 (0,14 a 2,98)

ACR: American College of Rheumatology; AR: artritis reumatoide; ADA: adalimumab; CTZ: certolizumab; DAS: Disease Activity Score; FARMec: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; GOL: golimumab; IFX: infliximab; IC: intervalo de confianza; MTX: metotrexato. **Fuente:** Biologics. 2012;6:429-64. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:CD012437. Korean J Intern Med. 2017;32(3):536-47.



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

Tabla 6b. Principales resultados de seguridad.

Desenlace	Población	Intervención	Comparador	Odds ratio (IC 95%)
Riesgo de desarrollar eventos adversos serios	Pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMec	ADA	Placebo	1,08 (0,66 a 1,94)
		ADA	MTX	0,82 (0,19 a 2,78)
		ADA + MTX	ADA	1,12 (0,31 a 5,13)
		ADA + MTX	Placebo	1,20 (0,34 a 5,99)
		ADA + MTX	MTX	0,92 (0,48 a 1,67)
		CTZ	ADA	4,27 (1,05 a 18,66)
		GOL IV	ADA	1,32 (0,15 a 13,23)
		GOL SC + MTX	ADA + MTX	2,20 (0,65 a 8,78)
		CTZ + MTX	ADA + MTX	1,69 (0,78 a 4,13)
		GOL IV + MTX	ADA + MTX	3,45 (0,53 a 22,58)
Riesgo de discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos	Pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMec	ADA	Placebo	2,00 (1,00 a 4,48)
		ADA + MTX	Placebo	1,44 (0,31 a 6,62)
		ADA	MTX	1,81 (0,50 a 8,47)
		ADA + MTX	MTX	1,28 (0,64 a 2,91)
		ADA + MTX	ADA	0,70 (0,14 a 3,36)
		CTZ	ADA	1,43 (0,32 a 7,10)
		CTZ + MTX	ADA + MTX	1,03 (0,38 a 2,80)
		GOL + MTX	ADA + MTX	0,81 (0,22 a 3,21)

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMes) convencionales Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA


Edición N° 02

Continuación...

Desenlace	Población	Intervención	Comparador	Tamaño del efecto (IC 95%)
Riesgo de discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos	Pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMec	IFX + MTX	ADA + MTX	2,10 (0,70 a 5,68)
Riesgo de desarrollar cáncer	Pacientes con AR y falla al tratamiento con FARMec	ADA	MTX	0,19 (0,01 a 3,31)
		ADA + MTX	MTX	0,51 (0,06 a 3,76)
		ADA + MTX	ADA	2,75 (0,07 a 141,30)
		ETA + MTX	ADA + MTX	3,93 (0,38 a 49,01)
		IFX + MTX	ADA + MTX	1,63 (0,12 a 17,80)

AR: artritis reumatoide; ADA: adalimumab; CTZ: certolizumab; FARMec: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; GOL: golimumab; IFX: infliximab; IC: intervalo de confianza; MTX: metotrexato. **Referencia:** Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:CD012437.

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMes) convencionales Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>


## ANEXO 07

### RECOMENDACIONES EN GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA EN ARTRITIS REUMATOIDE

#### Diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide del adulto. CENETEC, 2011 (28)

- Los pacientes deben ser informados sobre los beneficios y riesgos de la utilización de terapia biológica.
- Recomendación D (Shekelle)**
- Cuando se prevé un curso especialmente incapacitante por las características de la enfermedad, del paciente o de la actividad laboral de éste, puede estar indicada la terapia combinada de inicio con metotrexato (MTX) y un agente anti-TNF con el objetivo de inducir una rápida remisión e intentar retirar el agente anti-TNF y mantener la remisión de la enfermedad con MTX en monoterapia.
- Recomendación D (Oxford)**
- Se recomienda terapia biológica en pacientes con falla al menos a la combinación de dos FARME (MTX, leflunomida, hidroxicloroquina o sulfasalazina).
- Recomendación D (Shekelle)**
- En pacientes que logran remisión clínica y biológica prolongada se recomienda evaluar la reducción del FARME y del anti-TNF.
- Recomendación C (Shekelle)**
- Teniendo en cuenta su elevado costo, los agentes biológicos deben ser considerados como drogas de primera elección únicamente en aquellos pacientes que presentan contraindicación formal a FARME.
- Recomendación A (Cook DL & Sacket DL)**
- En casos particulares, se puede utilizar terapia biológica de forma inicial, particularmente en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico y rápida progresión de la enfermedad.
- Recomendación B (Shekelle)**
- La combinación simultánea de agentes biológicos está contraindicada en la actualidad
- Recomendación D (Shekelle)**
- El antecedente de un tumor sólido maligno en los cinco años precedentes contraindica la utilización de agentes anti-TNF.
- Recomendación D (Oxford)**
- Se deben identificar estados comórbidos que contraindiquen el inicio de terapia biológica, entre ellos infecciones activas y recurrentes, así como neoplasias.
- Recomendación D (Shekelle)**

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

- Previo al inicio de la terapia biológica, solicitar: radiografía de tórax, PPD (anti-TNF), serología para virus de la hepatitis B y C, así como cuantificación de inmunoglobulinas (particularmente con rituximab).  
**Recomendación D (Shekelle)**
- La terapia biológica no debe ser utilizada en mujeres embarazadas, en la lactancia y en pacientes con hipersensibilidad grave conocida al agente en particular  
**Recomendación D (Shekelle)**
- En los pacientes con antecedentes familiares de linfoma, se debe valorar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio antes de decidir el uso de un antagonista del TNF.  
**Recomendación D (Oxford)**
- El tratamiento con anti-TNF debe continuar solo si se logra una respuesta adecuada a los seis meses de iniciado el tratamiento.  
**Recomendación C (Cook DL & Sacket DL)**
- Cuando se suspende al primer anti-TNF por evento adverso, se puede considerar un segundo anti-TNF.  
**Recomendación C (Shekelle)**


#### Escalas de gradación de calidad y fuerza de las recomendaciones

##### a) Escala modificada de Shekelle

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	<b>A.</b> Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	<b>B.</b> Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasi-experimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	<b>C.</b> Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	<b>D.</b> Directamente basadas en evidencia categoría IV o recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría II, III

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***



	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>


**b) Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia**

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y daño
A	1a	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria
	1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho
	1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados
B	2a	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad
	2b	Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)
	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud
C	3a	RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad
	3b	Estudios de casos y controles individuales
D	4	Serie de casos, cohortes, y casos y controles de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso

**c) Cook DL & Sackett DL**

	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
I	ECA con “n” poblacional lo suficientemente importante como para ser: 1) Positivo, con bajo riesgo de conclusiones falso-positiva 2) Negativo, con bajo riesgo de conclusiones falso-negativas Meta-análisis	A Hay buena evidencia (nivel I) que apoya la inclusión de la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes
II	ECA con “n” poblacional bajo que pueden mostrar: 1) Tendencias positivas que no son significativas con alto riesgo de conclusiones falso-positivas. 2) Ninguna tendencia pero alta chance de conclusiones falso-negativas	B Hay evidencia regular (niveles II y III) para emitir la recomendación
III	EC no aleatorizados pero adecuados en otros aspectos Estudios experimentales preferentemente de diferentes centros	C Hay pobre evidencia (niveles IV y V) para emitir la recomendación
IV	Estudios con controles históricos Estudios de series de casos	D Hay evidencia regular (niveles II y III) que recomienda NO incluir la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes
V	Opinión de autoridades reconocidas, basadas en la experiencia no cuantificada Informe de grupos de expertos	E Hay evidencia buena que recomienda NO incluir la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales***  
***Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Guía Clínica AUGE Artritis Reumatoide. Chile, 2014 (29)**

- Se recomienda la utilización de agentes biológicos (infiximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, tocilizumab, abatacept, rituximab, tofacitinib) en aquellos pacientes con mala respuesta clínica o intolerancia al uso adecuado en dosis y tiempo de al menos dos FARMES (uno de ellos debe ser Metrotexato o Leflunomida)

**Recomendación A**

- En caso de pacientes que presenten factores de mal pronóstico, se recomienda la utilización de agentes biológicos en aquellos con mala respuesta clínica o intolerancia al uso adecuado en dosis y tiempo de un FARMES


**Recomendación C**

**Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación**

Nivel de evidencia	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, Meta-análisis, Ensayos aleatorizados, Informes de evaluación de tecnologías sanitarias
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos

Grado de Recomendación	Descripción
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad. En intervenciones, Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados Revisiones sistemáticas; Informes de evaluación de tecnologías sanitarias; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con Gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.
B	Recomendada basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasi-experimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con Gold estándar pero con limitaciones metodológicas
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios descriptivos, series de casos, reportes de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin Gold estándar
BP	Recomendaciones basadas en la experiencia y práctica del grupo de expertos
I	Información insuficiente Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. MSPS, Colombia, 2014 (27)**

- La terapia con FARME biológico se indica en pacientes con artritis reumatoide temprana o establecida con actividad moderada-alta con falla terapéutica, falta de tolerancia o cuando este contraindicada la combinación de 2 o más FARMEs sintéticos convencionales (habiendo usado metotrexato).

**Punto de buena práctica**

- Se sugiere el uso de adalimumab a dosis de 40mg subcutáneo cada 2 semanas para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

**Débil a favor, calidad de evidencia muy baja**

- Se sugiere el uso subcutáneo de certolizumab pegol a dosis de 200 mg cada 2 semanas o a dosis de 400 mg cada 4 semanas en pacientes con artritis reumatoide.

**Débil a favor, calidad de evidencia moderada**

- Se sugiere el uso subcutáneo de etanercept a dosis de 25 mg 2 veces por semana o de 50 mg/semana para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

**Débil a favor, calidad de evidencia muy baja**

- Se sugiere el uso de golimumab a dosis de 50 mg subcutáneo cada 4 semanas para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

**Débil a favor, calidad de evidencia moderada**

- Se sugiere el uso de abatacept endovenoso cada cuatro semanas a dosis de 500mg en pacientes con menos de 60Kg de peso, a dosis de 750mg en pacientes con 60 a 100kg de peso o a dosis de 1000mg en pacientes con peso mayor a 100Kg, para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

**Débil a favor, calidad de evidencia muy baja**

- Se sugiere el uso de rituximab endovenoso a dosis de 1000 mg los días 0 y 15 para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

**Débil a favor, calidad de evidencia muy baja**

- Se sugiere el uso de tocilizumab endovenoso a dosis de 8mg/kg cada 4 semanas para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

**Débil a favor, calidad de evidencia muy baja**


- No se recomienda el uso de anakinra para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

**Fuerte en contra, calidad de evidencia muy baja**

- Se sugiere en pacientes con falla terapéutica a FARME biológico tipo anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF-), sean modificados a cualquier otro FARME biológico o FARME sintético contra dianas específicas.

**Débil a favor, calidad de evidencia baja**

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

- Se sugiere el uso de tofacitinib en adultos con artritis reumatoide con fallo terapéutico a terapia combinada de FARMES o terapia biológica.


**Fuerte en contra, calidad de evidencia muy baja**

#### Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Nivel de evidencia	Definición
Alta	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja	Cualquier resultado estimado es muy incierto

Fuerza de la Recomendación	Significado
Fuerte a Favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>SE RECOMIENDA HACERLO</b>
Débil a Favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>SE SUGIERE HACERLO</b>
Débil en Contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>SE SUGIERE NO HACERLO</b>
Fuerte en Contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>SE RECOMIENDA NO HACERLO</b>
Punto de Buena Práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del Grupo Desarrollador de la Guía.

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology, 2015 (30)

**Recomendaciones para pacientes con AR establecida**

- Si la actividad de la enfermedad es baja, en pacientes que nunca han tomado un FARME, se recomienda usar monoterapia con FARME (prefiriendo metotrexato) sobre un inhibidor TNF.

**Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja**

- Si la actividad de la enfermedad es moderada o alta en pacientes que nunca han tomado un FARME:
  - Use monoterapia con FARME (prefiriendo metotrexato) sobre tofacitinib

**Recomendación condicional, calidad de evidencia alta**

- Use monoterapia con FARME (prefiriendo metotrexato) sobre terapia con FARME combinada.

**Recomendación condicional, calidad de evidencia moderada**

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar de la monoterapia con FARME, use combinación con FARME tradicionales o añada un inhibidor TNF o un biológico no TNF o tofacitinib (todas las elecciones con o sin metotrexato sin un orden particular de preferencia), en vez de continuar con monoterapia con FARME solamente.

**Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada a muy baja**

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar de la terapia con inhibidores TNF en pacientes que actualmente no tienen un FARME, añada uno o dos FARME a la terapia con inhibidores TNF en vez de continuar con inhibidores TNF solamente.

**Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta**

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar del uso de un inhibidor TNF solo:
  - Use un biológico no TNF con o sin metotrexato, sobre otro inhibidor TNF con o sin metotrexato.

**Recomendación condicional, calidad de evidencia baja o muy baja**

- Use un biológico no TNF con o sin metotrexato, sobre tofacitinib con o sin metotrexato.

**Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja**

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar de un biológico no TNF solo, use otro biológico no TNF con o sin metotrexato, sobre tofacitinib con o sin metotrexato


**Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja**

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar del uso secuencial múltiple (más de dos) inhibidores TNF, primero use un biológico no TNF con o sin metotrexato sobre otro inhibidor TNF o tofacitinib (con o sin metotrexato)

**Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja**

---

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar de la terapia con múltiples TNF, use tofacitinib con o sin metotrexato sobre otro inhibidor TNF con o sin metotrexato, si el uso de un biológico no TNF no es una opción.

**Recomendación condicional, calidad de evidencia baja**

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar de usar al menos un inhibidor TNF y al menos un biológico no TNF:

- Primero use otro biológico TNF con o sin metotrexato sobre tofacitinib.

**Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja**

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta, use tofacitinib con o sin metotrexato sobre otro inhibidor TNF.

**Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja**

- Si la actividad de la enfermedad permanece moderada o alta a pesar del uso de FARME, inhibidor TNF o biológico no TNF, añada una terapia de corto plazo con glucocorticoides de baja dosis

**Recomendación condicional, calidad de evidencia muy moderada a alta**

- Si la enfermedad se exacerba en pacientes con FARME, inhibidor TNF o biológico no TNF, añada un régimen de corto plazo de glucocorticoides en la menor dosis posible y en el menor tiempo de duración posible.

**Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja**

- Si el paciente se encuentra en remisión:

- Disminuya la terapia con FARME

**Recomendación condicional, calidad de evidencia baja**

- Disminuya la terapia con inhibidor TNF, biológico no TNF o tofacitinib.

**Recomendación condicional, calidad de evidencia moderada a muy baja**

- Si la actividad de la enfermedad es baja

- Continúe terapia con FARME

**Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada**


- Continúe terapia con inhibidor TNF, biológico no TNF o tofacitinib en lugar de discontinuar la medicación respectiva

**Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta a muy baja**

- Si la enfermedad del paciente se encuentra en remisión, no discontinúe todas las terapias

**Recomendación fuerte, calidad de evidencia muy baja**


*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Niveles de recomendación**

	<b>Recomendación fuerte</b>	<b>Recomendación condicional</b>
<b>Pacientes</b>	La mayoría de personas en su situación quisiera el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo quisiera	Más del 50% de personas en su situación quisiera el curso de acción recomendado pero muchas no lo querrían
<b>Clínicos</b>	La mayoría de pacientes deben recibir el curso de acción recomendado	Estar preparado para ayudar a los pacientes a tomar una decisión que sea consistente con sus propios valores
<b>Tomadores de decisión</b>	Las recomendaciones pueden ser adaptadas como políticas en la mayoría de casos	Es necesario un debate sustancial y la participación de los interesados.

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*


	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016** (14)

- La terapia con FARMES debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico de artritis reumatoide.  
**Recomendación: 1a, calidad de evidencia A**
- El tratamiento debe estar dirigido a alcanzar un objetivo de remisión sostenida o baja actividad de la enfermedad en cada paciente  
**Recomendación: 1a, calidad de evidencia A**
- El monitoreo debe ser frecuente en la enfermedad activa (cada 1 a 3 meses); si no hay mejoría a más tardar 3 meses después del inicio del tratamiento o si no se ha alcanzado el objetivo a los 6 meses, se debe ajustar la terapia  
**Recomendación: 2b**
- Metotrexato (MTX) debería ser parte de la primera estrategia de tratamiento  
**Recomendación: 1a, calidad de evidencia A**
- En pacientes con una contraindicación a MTX (o intolerancia temprana), leflunomida o la sulfasalazina deben considerarse como parte de la (primera) estrategia de tratamiento  
**Recomendación: 1a, calidad de evidencia A**
- Los glucocorticoides a corto plazo deben considerarse cuando se inician o cambian los FARMES convencionales, en diferentes regímenes de dosis y vías de administración, pero deben reducirse lo más rápidamente posible clínicamente.  
**Recomendación: 1a, calidad de evidencia A**
- Si el objetivo del tratamiento no se logra con la primera estrategia de FARME convencional, en ausencia de factores de mal pronóstico, se deben considerar otros FARMES convencionales.  
**Recomendación: 5, calidad de evidencia D**
- Si no se logra el objetivo del tratamiento con la primera estrategia de FARMES convencionales, cuando se presentan factores de mal pronóstico, se debe considerar la adición de un FARME biológico (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, rituximab, tocilizumab, sarilumab y/o sirukumab o biosimilares aprobados) o un FARME sintético dirigido (inhibidores JAK aprobados)  
**Recomendación: 1b, calidad de evidencia A**
- La práctica actual sería iniciar un FARME biológico.  
**Recomendación: 5, calidad de evidencia D**
- Los FARMES biológicos o sintético dirigido deben combinarse con un FARME convencional. En pacientes que no pueden usar un FARME convencional como co-medicación, los inhibidores de la vía de IL-6 y los FARME sintéticos dirigidos pueden tener algunas ventajas en comparación con otros FARME biológicos.  
**Recomendación: 1a, calidad de evidencia A (FARMES biológicos); 1b, calidad de evidencia A (FARMES sintético dirigidos)**
- Si un FARMES biológicos o sintético dirigido ha fallado, se debe considerar el tratamiento con otro FARMES biológico o sintético dirigido; si un tratamiento con inhibidores de TNF ha fallado, los pacientes pueden recibir otro inhibidor de TNF o un agente con otro modo de acción.  
**Recomendación: 1a, calidad de evidencia A (FARMES biológicos); 5, calidad de evidencia D (FARMES sintético dirigidos)**

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***



	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

- Si un paciente está en remisión persistente después de tener glucocorticoides reducidos, se puede considerar disminuir los FARMEs biológicos, especialmente si este tratamiento se combina con un FARME convencional.

**Recomendación: 2b, calidad de evidencia B**

- Si un paciente se encuentra en remisión persistente, se podría considerar la reducción gradual del FARME convencional

**Recomendación: 4, calidad de evidencia C**


### Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y daño
A	1a	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria
	1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho
	1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados
B	2a	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad
	2b	Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)
	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud
C	3a	RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad
	3b	Estudios de casos y controles individuales
D	4	Serie de casos, cohortes, y casos y controles de baja calidad
	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso

### Grados de Recomendación

Grado	Explicación
A	Consistente en estudios de nivel 1
B	Consistente en estudios de nivel 2 o 3, o extrapolación de estudios de nivel 1
C	estudios de nivel 4 o extrapolación de estudios de nivel 2 o 3
D	Evidencia de nivel 5 o estudios inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel


***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE, 2018** (26)

- Para adultos con artritis reumatoide activa recién diagnosticada:
  - Ofrezca tratamiento de primera línea con monoterapia con FARMES convencionales usando metotrexato oral, leflunomida o sulfasalazina tan pronto como sea posible e idealmente dentro de los 3 meses posteriores al inicio de los síntomas persistentes.
  - Considere la administración de hidroxicloroquina para el tratamiento de primera línea como alternativa al metotrexato oral, leflunomida o sulfasalazina para la enfermedad leve o palindrómica.
- Escalado de dosis según lo tolerado.
- Considere un tratamiento a corto plazo con glucocorticoides (oral, intramuscular o intraarticular) al comenzar un nuevo FARME convencional.
- Ofrezca FARMES convencionales adicionales (metotrexato oral, leflunomida, sulfasalazina o hidroxicloroquina) en combinación cuando el objetivo del tratamiento (remisión o baja actividad de la enfermedad) no se haya logrado a pesar del aumento de la dosis.
- Se recomienda el uso de sarilumab con metotrexato, como opción para el tratamiento de la artritis reumatoide activa en adultos cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente a la terapia intensiva con una combinación de FARMES convencionales, solo si la enfermedad es grave (DAS28 de más de 5.1) y la compañía proporciona el descuento acordado en el esquema de acceso de pacientes.
- Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab y abatacept, todos en combinación con metotrexato, se recomiendan como opciones para tratar la artritis reumatoide, solo si la enfermedad es grave, (DAS28 mayor que 5.1), la enfermedad no ha respondido a la terapia intensiva con una combinación de FARMES convencionales y las compañías proporcionan el descuento acordado en sus esquemas de acceso de pacientes.
- Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol o tocilizumab se pueden usar como monoterapia para personas que no pueden tomar metotrexato porque está contraindicado o debido a la intolerancia, cuando se cumplen los criterios anteriores.
- Se recomienda continuar el tratamiento solo si hay una respuesta moderada medida con los criterios de EULAR a los 6 meses después de comenzar la terapia.
- Después de la respuesta inicial dentro de los 6 meses, retire el tratamiento si no se mantiene una respuesta EULAR moderada.
- Comience el tratamiento con el medicamento menos costoso (teniendo en cuenta los costos de administración, la dosis necesaria y el precio del producto por dosis). Es posible que esto deba variar para algunas personas debido a las diferencias en el modo de administración y los programas de tratamiento.

***Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## ANEXO 08. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

### ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (43)

10	Descripción del ítem	Choi <i>et al.</i> (2017) (25)	Singh <i>et al.</i> (2016) (24)	Orme <i>et al.</i> (2012) (23)
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si	Si
2	<b>¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?</b>	No	Si	Si parcial
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	No	No
4	<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?</b>	Si	Si	Si
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si parcial	Si	No
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si	No
7	<b>¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>	Si parcial	Si	Si parcial
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si	Si
9	<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?</b>	Si	Si	Si
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No
11	<b>Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?</b>	Si	Si	Si
12	Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No	Si	Si
13	<b>¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>	Si	Si	Si
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	No	Si	Si
15	<b>Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?</b>	No	Si	Si
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si	Si
<b>Resumen de la evaluación</b>		Críticamente baja	Media	Media

**Nota: Los ítems en negritas corresponden a dominios críticos.**

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

ANEXO 8b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (45).

Dominio	Ítems	CENETE C, México 2011 (28)	MINSAL, Chile 2014 (29)	MSPS, Colombia 2014 (27)	ACR, 2015 (30)	EULAR, 2016 (14)	NICE, Reino Unido, 2018 (26)
<b>Dominio 1. Alcance y Objetivo</b>	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	6	7	6	6	7
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	6	6	6	6	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	6	7	6	5	6	7
<b>Dominio 2. Participación de los implicados</b>	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>85,7</b>	<b>90,5</b>	<b>90,5</b>	<b>81,0</b>	<b>85,7</b>	<b>95,2</b>
	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6	6	6	5	6	7
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	4	5	6	4	4	6
<b>Dominio 3. Rigor en la elaboración</b>	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6	6	6	5	5	7
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>76,2</b>	<b>81,0</b>	<b>85,7</b>	<b>66,7</b>	<b>71,4</b>	<b>95,2</b>
	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	5	7	6	6	6
<b>Dominio 3. Rigor en la elaboración</b>	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	6	5	6	6	5	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	6	5	6	6	6	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	5	5	6	6	5	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6	6	6	6	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	5	6	5	6	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6	6	5	4	4	4
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5	5	6	5	4	5
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>83,9</b>	<b>75,0</b>	<b>85,7</b>	<b>78,6</b>	<b>75,0</b>	<b>80,4</b>

Continúa en la siguiente página (...)



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

(Continuación...)

Dominio	Ítems	CENETEC, México 2011 (28)	MINSAL, Chile 2014 (29)	MSPS, Colombia 2014 (27)	ACR, 2015 (30)	EULAR, 2016 (14)	NICE, Reino Unido, 2018 (26)
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	6	6	6	6	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	5	6	6	6	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6	6	6	6	6	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>85,7</b>	<b>81,0</b>	<b>85,7</b>	<b>85,7</b>	<b>85,7</b>	<b>85,7</b>
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	4	4	6	4	4	6
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	5	5	6	6	6	6
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	5	4	6	4	4	6
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4	4	6	4	4	4
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>64,3</b>	<b>60,7</b>	<b>85,7</b>	<b>64,3</b>	<b>64,3</b>	<b>78,6</b>
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	6	6	6	5	5	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	5	5	6	5	4	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>78,6</b>	<b>78,6</b>	<b>85,7</b>	<b>71,4</b>	<b>64,3</b>	<b>85,7</b>
Valoración global de la GPC	6	6	6	6	6	6	6
Promedio global (%)	79,1	77,8	86,5	74,6	74,4	86,8	

*Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2018*