

TECNOLOGÍAS EN SALUD DE INTERÉS

Adalimumab, infliximab, tocilizumab, abatacept, certolizumab pegol y golimumab

1. RESUMEN

Título del reporte: Efectividad y seguridad de adalimumab, infliximab, tocilizumab, abatacept, certolizumab pegol, golimumab en pacientes con artritis reumatoide refractaria a tratamiento con Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) no biológicos.

Información general de la tecnología: en la última década se han introducido diferentes terapias biológicas para el tratamiento de la artritis reumatoide, con el fin de prevenir o reducir la inflamación causada por la enfermedad. Infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol actúan bloqueando el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF); abatacept es una proteína de fusión moduladora de la activación de células T. Las tecnologías cuentan con registro sanitario para la indicación.

Autores: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Declaración de conflictos de intereses: se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de evaluación de la tecnología fue desarrollada de forma transparente e imparcial.

Pregunta en formato PICO: en pacientes adultos con artritis reumatoide refractaria a tratamiento con Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) no biológicos, ¿cuál es la efectividad y seguridad de adalimumab, infliximab, tocilizumab, abatacept, certolizumab pegol y golimumab, comparados con etanercept o rituximab, para mejoría de los síntomas según criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR20, ACR50, ACR70)?

Población	Pacientes adultos con artritis reumatoide refractaria a tratamiento con Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) no biológicos
Intervención	Adalimumab, infliximab, tocilizumab, abatacept, certolizumab pegol y golimumab
Comparación	Etanercept o rituximab
Resultados	Mejoría de los síntomas según criterios ACR* (ACR20, ACR50 y ACR70)

* Los criterios ACR tienen 7 mediciones: tres que son evaluadas por el médico (número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas y evaluación física global), tres son reportadas por el paciente (función física, dolor y estado global en un cuestionario para pacientes) y una que es el reactante de fase aguda (Velocidad de Sedimentación Globular VSG y Proteína C Reactiva-PCR-).

Así, ACR50 significa que se presenta con el tratamiento una mejoría de por lo menos el 50% en articulaciones dolorosas y en articulaciones inflamadas, y al menos en 3 de las 5 medidas restantes. Entonces ACR20 y ACR70 significa mejoría de al menos el 20% o el 70%, respectivamente, en estos mismos criterios.

Conclusiones:

- Efectividad: entre las tecnologías de interés no se encontraron diferencias significativas en la mejoría de los signos y síntomas con base en el desenlace principal ACR50, ni en los desenlaces secundarios ACR20 y ACR70. Adalimumab, infliximab, abatacept, tocilizumab, certolizumab pegol y golimumab, son más efectivos que el placebo, al igual que etanercept y rituximab, cuando son usados en terapia combinada con metotrexato, en pacientes refractarios al tratamiento con FARME no biológicos. No se encontró evidencia de estudios que compararen directamente todas las tecnologías de interés para esta evaluación.

- Seguridad:

Adalimumab, infliximab, certolizumab pegol, golimumab y etanercept adicionados a una terapia estándar con metotrexato se asocian con un riesgo mayor (37% aproximado) de abandono de la terapia, en comparación con placebo combinado con metotrexate.

A pesar de que a la fecha de la revisión, con base en los criterios de búsqueda y selección establecidos en la metodología, no se encontró evidencia directa de comparación entre los medicamentos de interés, la evidencia encontrada reportó que certolizumab pegol más metotrexate comparado con metotrexate solo, tiene mayor riesgo de abandono de la terapia y de presentar eventos adversos serios, mientras que, etanercept mostró mejor perfil de seguridad ya que tuvo significativamente menor tasa de abandono por eventos adversos, pero mayor cantidad de efectos locales en el sitio de infusión.

No se encontró evidencia comparativa entre rituximab y el resto de medicamentos. Rituximab versus placebo más metotrexato, no presenta diferencias en eventos adversos graves y abandono de terapia asociada con eventos adversos.

Los medicamentos de interés más metotrexato comparados contra terapia estándar (metotrexato), no incluyen resultados de comparaciones directas, entre ellos. En cuanto al desenlace de riesgo general de infección, no se encontraron diferencias entre ninguno de los medicamentos analizados con metotretxate, comparados con metotrexate solo.

- Costo-efectividad: actualmente se está desarrollando un estudio de costo-efectividad en Colombia de los agentes biológicos para el tratamiento de artritis reumatoide refractaria a metotrexate. Se esperan resultados para finales de 2013

2. EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTO-EFECTIVIDAD

Población afectada en Colombia: la AR es una enfermedad distribuida universalmente y la prevalencia de ésta no varía significativamente en las poblaciones estudiadas. Algunos estudios poblacionales dan cuenta de una prevalencia del 0.5 al 1% de los adultos en países desarrollados, en Latinoamérica se ha descrito desde 0.3% en México, 0.46% en Brasil, hasta 1% en población afroamericana en Colombia (Anaya 1998). También se ha encontrado que afecta a más a mujeres que a hombres en una proporción de 3:1. No se identificaron datos sobre la frecuencia de artritis reumatoide refractaria.

Gravedad de la enfermedad: la artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica que se manifiesta como una poliartritis asociada con evidencia serológica de autoreactividad. Se caracteriza por dolor crónico y destrucción articular, mortalidad prematura y un riesgo elevado de discapacidad, con altos costos para aquellos que sufren de esta enfermedad y para la sociedad. Clínicamente se manifiesta con dolor e inflamación articular, aumento de ciertos valores paraclínicos como los reactantes de fase aguda, incapacidad para la realización de las actividades básicas cotidianas, fatiga entre otra sintomatología. Estas manifestaciones y paraclínicos son usados para evaluar clínicamente la actividad de la AR.

Carga de la enfermedad: la artritis reumatoide ocupa la posición 23 en la carga de enfermedad para Colombia y genera una pérdida total de 2,023 Años de Vida Ajustados por discapacidad –AVISA- por cada 1.000 mujeres de 15 a 29 años; 3,665 en mujeres de 30 a 44 años y 6,364 en mujeres de 45 a 59 años. En total en la población femenina de todos los grupos de edad se pierden 2,320 AVISA a causa de la Artritis reumatoide.

Resumen de la evidencia

Los resultados se presentan considerando las líneas de manejo recomendadas para la enfermedad, por los Grupos Desarrolladores de diversas Guías de Práctica Clínica. Lo recomendado es que ante la respuesta inadecuada a los FARME no biológicos dentro de los que se encuentra el metrotexate (MTX), la conducta sugerida es el inicio de los biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF): (adalimumab, infliximab, certolizumab pegol, golimumab y etanercept) o inmunosupresores selectivos: (tocilizumab y abatacept).

Efectividad: el metanálisis en red de múltiples comparaciones de Gallego-Galisteo 2012, incluyó 10 estudios (1884 pacientes) refractarios a la terapia con FARME no biológicos, definida como: moderada a severa actividad de artritis reumatoide, no tratada previamente con biológicos, con una dosis estable de 10 mg semanales de MTX 6 meses antes, analizando adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept, golimumab y certolizumab. La evaluación del desenlace principal se hizo con los criterios ACR50, los desenlaces secundarios se hicieron con los criterios ACR20 y ACR70. Para las comparaciones indirectas se utilizó como medicamento de referencia, etanercept. Los estudios fueron similares en términos de la metodología y el tipo de pacientes incluidos. Basado en el desenlace principal (ACR50), la efectividad de los biológicos contra placebo oscila entre 22% obtenida con infliximab, hasta 36% obtenida con etanercept.

Los datos ajustados de comparaciones indirectas contra etanercept y la definición previa de una diferencia de más o menos 15% para señalar diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de comparación, mostró que todos los medicamentos se encontraron en el rango de equivalencia terapéutica. Con estos datos se considera que los tratamientos estudiados no son diferentes en eficacia pues todas las medidas contra etanercept cayeron en la ventana de equivalencia.

El metanálisis en red de Bergman 2010 de múltiples comparaciones de los medicamentos abatacept, rituximab, etanercept, infliximab y tocilizumab incluyó 18 estudios de pacientes con AR refractaria a FARME no biológicos. Los desenlaces de interés fueron: ACR20, ACR50 y ACR70 desde la línea de base hasta 24 semanas de seguimiento. Las medidas de efecto de las comparaciones indirectas de tocilizumab versus rituximab no son significativas en el modelo de efectos aleatorios para el desenlace de ACR50, RR de 1.2 IC95% 0.7-2.5; tocilizumab versus abatacept para ACR50, RR: 1.3 IC95% 0.8-2.3, la comparación de tocilizumab contra otros anti-TNF tampoco muestra diferencias significativas RR 1.1 IC95% 0.7-1.6. Los resultados son consistentes en el punto de no diferencia para los desenlaces ACR20 y ACR70.

Seguridad: El metanálisis de Aaltonen 2012, muestra que la adición de: adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pegol más metotrexato, comparado con metotrexato aumenta el riesgo de abandono de la terapia por cualquier evento adverso, RR combinado de 1.37 IC95% 1.01 -1.87. A pesar de no incluir resultados de comparación directa entre ellos, el mayor riesgo de presentar abandono de la terapia lo muestra certolizumab pegol (CZP) RR: 2.82 IC95% 1.14-6.98, así como también el riesgo de presentar un evento adverso serio, RR: 2.18 IC95% 1.30-3.67. Se reporta para etanercept un RR: 0.78 IC95% 0.56-1.09 para el desenlace de abandono de terapia por evento adverso, en contraste con RR: 4.44 IC95% 1.81-10.86 para reacciones en el sitio de infusión. No hubo diferencias entre ellos para riesgo de infección. Cualquiera de los medicamentos biológicos adicionados a una terapia estándar con metotrexato origina un riesgo de abandono de la terapia.

El meta-análisis de Lee 2011, comparó la seguridad en 3 ensayos clínicos (823 pacientes) de rituximab + MTX vs placebo + MTX, para el riesgo de presentar cualquier evento adverso y eventos adversos serios. Los tiempos de seguimiento de los estudios incluidos oscilan entre las 24 y 48 semanas. La mayoría de eventos adversos se asocian principalmente con la primera infusión del medicamento, y corresponden a reacciones de severidad leve a moderada. El análisis muestra que estas reacciones agudas se presentaron en 29% a 38% de los pacientes tratados con rituximab, comparado con 18% a 30% en el grupo control. Comparaciones similares al evaluar la seguridad de tocilizumab muestran que no existen diferencias significativas en relación con eventos adversos serios y abandono de terapia por eventos adversos, infecciones e infecciones serias, tuberculosis ni cáncer.

Costo-efectividad: actualmente se está desarrollando un estudio de costo-efectividad en Colombia de los agentes biológicos para el tratamiento de artritis reumatoide refractaria a metotrexate. Se esperan resultados para finales de 2014.

Nota: esta ficha resumen no presenta las referencias bibliográficas, estas se encuentran en el informe técnico final.