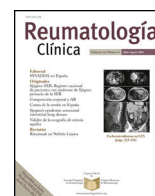




Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

## Atributos del fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico en las primeras líneas de tratamiento de la artritis reumatoide. Proyecto ACORDAR 2015

Santiago Muñoz-Fernández<sup>a,\*</sup>, María Sagrario Bustabad Reyes<sup>b</sup>, Jaime Calvo Alén<sup>c</sup>, Manuel Castaño Sánchez<sup>d</sup>, Eugenio Chamizo Carmona<sup>e</sup>, Héctor Corominas<sup>f</sup>, Nagore Fernández-Llanio Comella<sup>g</sup>, María Cristina Hidalgo Calleja<sup>h</sup>, José Javier Pérez Venegas<sup>i</sup>, José Manuel Rodríguez Heredia<sup>j</sup>, Susana María Romero Yuste<sup>k</sup>, Virginia Ruiz-Esquide Torino<sup>l</sup> y Grupo de trabajo ACORDAR 2015<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario Infanta Sofía, Universidad Europea de Madrid, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

<sup>b</sup> Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>c</sup> Hospital Universitario Araba, Vitoria, Álava, España

<sup>d</sup> Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>e</sup> Hospital de Mérida, Mérida, Badajoz, España

<sup>f</sup> Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

<sup>g</sup> Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

<sup>h</sup> Hospital Clínico de Salamanca, Salamanca, España

<sup>i</sup> Hospital de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

<sup>j</sup> Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

<sup>k</sup> Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

<sup>l</sup> Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 31 de mayo de 2016

Aceptado el 5 de octubre de 2016

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Características

Artritis

Biológico

Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad

Selección

### R E S U M E N

**Objetivo:** Existen pacientes con artritis reumatoide (AR) que no responden de la forma deseada a la terapia biológica. Nuestro objetivo fue reconocer los atributos del FAME biológico (FAMEb) que podrían identificar al más adecuado en las primeras líneas de tratamiento de la AR.

**Métodos:** Para reconocer los atributos que podrían definir el FAMEb, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura acerca de aspectos generales, farmacología, eficacia, seguridad, administración y coste. A continuación, se realizó un proceso Delphi a 2 rondas entre un grupo de reumatólogos expertos en el manejo de la AR para determinar el grado de acuerdo con los atributos identificados, indicando el grado de importancia que se le daba a cada atributo. Se aplicaron 2 criterios para determinar la consistencia de los resultados: 1) sobre la base de la mediana y el rango intercuartílico, y 2) el cumplimiento simultáneo de media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico y coeficiente de variación. Se determinaron también la concordancia y la ratificación final del panel de expertos.

**Resultados:** Ochenta y tres reumatólogos españoles completaron las 2 circunciones del proceso Delphi. Ninguno de los 77 atributos identificados se consideró de baja importancia, 75 de los 77 (97,4%) se consideraron de alta importancia y 76 de los 77 (98,7%) fueron ratificados. Quince tuvieron el apoyo del 100% del grupo de trabajo.

**Conclusiones:** Quince atributos tuvieron el apoyo del 100% del grupo de trabajo y podrían considerarse los que definirían el FAMEb ideal en las primeras líneas de tratamiento de la AR.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [santiago.munoz@salud.madrid.org](mailto:santiago.munoz@salud.madrid.org) (S. Muñoz-Fernández).

◇ Los nombres de los componentes del Grupo de trabajo ACORDAR 2015 están relacionados en el anexo.

## Biologic Disease-modifying antirheumatic drug attributes in the first lines of treatment of rheumatoid arthritis. 2015 ACORDAR project

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Characteristic, Arthritis, Biologic, Disease-modifying antirheumatic drug, Selection.

**Objective:** To date, between 17% and 35% of patients with rheumatoid arthritis (RA) do not respond as expected to the initial biological therapy. The objective of this project is to recognize and weigh the attributes of biologic DMARD (bDMARD) to identify the most appropriate for each case, in the first lines of treatment of RA (after inadequate response to at least one synthetic DMARD or previous bDMARD).

**Methods:** To recognize the possible attributes that could define the bDMARD, we performed a systematic search of the literature that recognized the possible attributes involving general aspects, pharmacology, efficacy, safety, management, and cost. Then a Delphi process was conducted with two rounds among a group of selected expert rheumatologists in the management of RA indicating the degree of agreement with the attributes identified in the literature. The project was completed between February and September 2015, indicating the degree of importance that was ascribed to each attribute. Two criteria were applied to determine the consistency of results: 1) based on the median and interquartile range; and 2) on the simultaneous compliance with mean, median, standard deviation, interquartile range and coefficient of variation. The agreement and final ratification of the expert panel were also determined.

**Results:** Eighty-three Spanish rheumatologists participated and completed both rounds of the Delphi process. In no case was the importance of the 77 attributes identified considered to be low; 75 of 77 (97.4%) were considered highly important and 76 of 77 (98.7%) were ratified. Fifteen attributes had the support of 100% of the working group.

**Conclusions:** There was a high degree of agreement concerning the selected attributes. Fifteen of them had the support of 100% of the working group and could be considered the definition of the ideal bDMARD in the first lines of RA treatment.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

El objetivo principal del tratamiento de la artritis reumatoide (AR) es controlar la actividad inflamatoria y evitar las lesiones estructurales. Se recomienda instaurarlo con un fármaco modificador de la enfermedad (FAME) lo antes posible<sup>1</sup>. Se deben considerar candidatos a terapia biológica a los pacientes en los que el tratamiento con FAME sintético (FAMEs) no haya conseguido el objetivo terapéutico<sup>1,2</sup>. No obstante, se observa que entre el 17 y el 35% de los pacientes con AR no responden de la forma deseada a la terapia biológica inicial<sup>3</sup>.

La elección del FAME biológico (FAMEb) se basa, en general, en necesidades clínicas o preferencias del paciente, la experiencia del médico prescriptor y el precio o la disponibilidad del fármaco. No se suele realizar una terapia individualizada, como sería deseable, con el objeto de seleccionar el mejor fármaco para cada paciente. En otras patologías se ha avanzado notablemente en la terapia individualizada mediante el estudio de marcadores biológicos que predicen la respuesta a ciertos fármacos. Esto aún no es posible en la AR.

Por estas razones, el objetivo del presente proyecto ACORDAR es identificar y valorar los atributos que ayudarán a seleccionar la terapia con FAMEb más adecuada para cada caso.

## Material y método

El proyecto se llevó a cabo entre los meses de febrero y septiembre del 2015.

Para responder a la pregunta de investigación «¿cuáles son los atributos relevantes del FAMEb que le hacen idóneo en las primeras líneas de tratamiento en AR?», se parte de una estrategia de búsqueda bibliográfica sistemática, siguiendo el método PICO, donde como población se toma a los pacientes adultos con AR, intervención el tratamiento con FAMEb; y resultado (*outcome*), los atributos generales del FAMEb, de su farmacología, eficacia, seguridad, administración y coste.

Revisando como fuentes primarias la revista REUMATOLOGÍA CLÍNICA, así como la web de la Sociedad Española de Reumatología y de otras entidades de prestigio (EMA, editoriales, etc.); Pubmed, Embase y la biblioteca Cochrane Plus, se emplearon combinaciones de términos MeSH: población, «*rheumatoid arthritis*»; intervención, «*biologic*» o «*biologic + DMARD*», en primeras líneas; resultado, «*characteristic*», «*efficacy*», «*safety*», «*side effects*», «*pharmacology*», «*adherence*», «*route-administration*» y «*cost*».

Los términos eran buscados en castellano e inglés, desde 1990 coincidiendo con el desarrollo de los FAMEb. Se revisaron los abstracts y/o artículos de un total de 548 publicaciones de las 4.510 localizadas en las distintas bases de datos investigadas, por una única persona experta en la materia, identificando atributos del producto considerados para valorar o comparar el biológico aplicado en AR, al margen del valor que estos presentaran, proponiéndose 109 atributos al comité, de los que finalmente se seleccionaron, agruparon y redactaron 77: 7 sobre aspectos generales, 5 relacionados con atributos de farmacología, 18 relativos a la eficacia, 31 a la seguridad, 6 a la administración y 10 al coste (fig. 1)<sup>1,4-27</sup>.

Entre los meses de mayo, junio y julio se organizaron 12 reuniones en diferentes localidades de España, invitándose a participar a 7 reumatólogos expertos en la materia en cada una de ellas, explicando el proyecto a 83 reumatólogos de todo el país. Tras cada una de las reuniones se enviaba la primera circulación Delphi, en el que se asignaba a cada atributo el grado de importancia que se le otorgaba sobre una escala numérica Likert del 1 al 9, correspondiendo cada segmento a: del 1 al 3, menor importancia; del 4 al 6, importancia intermedia, y del 7 al 9, la máxima importancia (cuestionario incluido en el material suplementario). El proceso Delphi se completó con una segunda circulación enviada una vez recibida la respuesta de todos los participantes, en el mes de julio.

Para determinar la consistencia del grado de acuerdo, se valoraron simultáneamente 2 criterios (siendo desviación estándar [DE], rango intercuartílico [RIC] y coeficiente de variación [CV]):

– Criterio en base a la mediana y la dispersión, asignándosele la importancia correspondiente a la mediana, si  $RIC \leq 1,00$ .

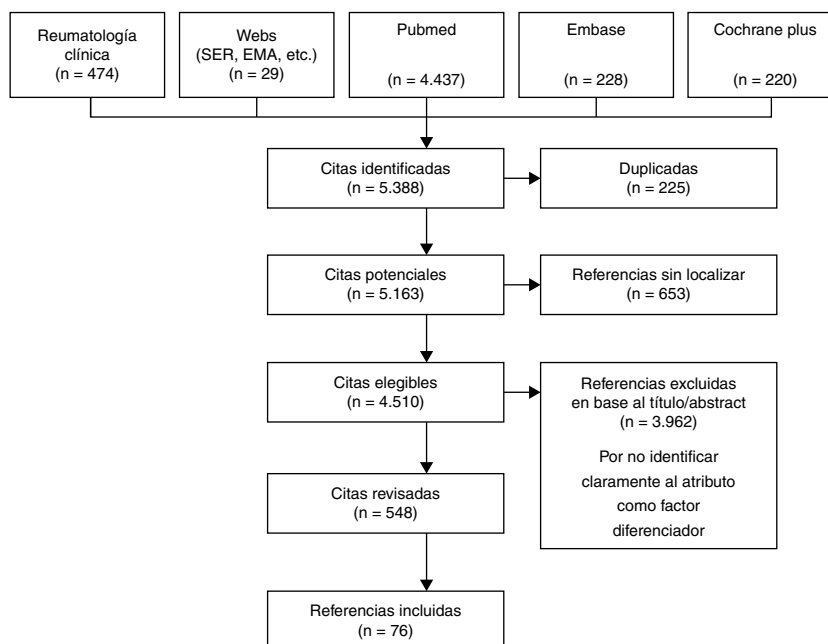


Figura 1. Flujo de los resultados de la revisión bibliográfica de la literatura.

- Criterio en base al cumplimiento simultáneo: media y mediana en mismo segmento, además  $DE$  y  $RIC \leq 1$ , y  $CV \leq 0,25$ .

Se consideraba un resultado concordante, si menos de una tercera parte de las respuestas quedaban fuera del segmento de importancia atribuido por la mediana.

Por último, se circuló la lista de atributos con la importancia resultante junto a los criterios de consistencia y concordancia, para su ratificación por los participantes, obteniéndose así el porcentaje de los que respaldan cada atributo finalmente.

El análisis de los aspectos de segmentación y los 77 atributos seleccionados se realizaron mediante las herramientas estadísticas de Microsoft Excel 2012: media y DE; mediana, cuartiles y RIC; moda, valor mínimo y máximo, así como el CV. Se aplicó la correlación de Spearman para comprobar la concordancia entre las 2 rondas y el alfa de Cronbach para cuantificar el nivel de fiabilidad interna del cuestionario.

## Resultados

Los 83 reumatólogos participantes que completaron ambas circulaciones Delphi y la ratificación tenían una experiencia media en el manejo de la AR de 19,07 años ( $DE \pm 7,5$ ) y una media en el uso de FAMEb de 13,19 años ( $DE \pm 4,38$ ), siendo jefes de servicio el 8,43%, de sección el 10,84% y adjuntos el resto (80,72%).

En la tabla 1 se muestra el resumen del grado de importancia y de acuerdo de cada uno de los atributos del estudio entre los reumatólogos. Tan solo 2 atributos relacionados con la administración del fármaco («no necesidad de dosis de carga» y «no contener látex en el dispositivo») se consideraron de importancia intermedia. En todos los demás, el grado de importancia se consideró alto. El grado de acuerdo de todos los atributos fue superior al 73% excepto los anteriormente señalados que presentaron el grado de acuerdo más bajo (el 48,19 y el 59,04%, respectivamente).

Los coeficientes de correlación de Spearman entre las 2 rondas por bloques temáticos y los coeficientes alfa de Cronbach se expresan en la tabla 2.

Quince atributos presentaron un 100% de acuerdo y se consideraron los más relevantes (tabla 3).

## Discusión

En este trabajo se intenta hacer un esfuerzo en favor de la medicina personalizada para poder definir el fármaco ideal para los pacientes con AR que necesitan un FAMEb tras el fracaso a uno previo o a un FAMEs. En ausencia de marcadores biológicos que puedan definir el fármaco ideal para un paciente, este tipo de estudios pueden ser útiles para una mayor eficiencia en el uso de fármacos de alto impacto.

En él participaron reumatólogos de diferentes comunidades autónomas españolas que suponían el 91,45% de la población total y el número de expertos participantes alcanzó aproximadamente al 10% de los reumatólogos activos en hospitales españoles, lo que con una heterogeneidad del 50% y un nivel de confianza del 95% tendría un margen de error de muestreo de  $\pm 10,19\%$ .

Se eligió el proceso Delphi, por ser un método científico ampliamente aceptado, que facilita alcanzar acuerdos<sup>28</sup>, facilitando además la participación de un gran número de expertos de forma telemática.

La correlación de Spearman es aceptable y su valor p muy pequeño, por lo que se puede considerar que hubo concordancia entre las respuestas de las 2 circulaciones Delphi. Por otro lado, los coeficientes alfa de Cronbach han sido siempre superiores a 0,7, demostrando la fiabilidad interna del cuestionario.

En nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que trata de averiguar los atributos ideales para seleccionar un FAMEb. De los resultados obtenidos, podemos observar que parece que para el grupo de especialistas era muy importante disponer de la indicación aprobada en AR en primera línea, que exista una variada gama de mecanismos de acción y dianas terapéuticas, y que el fármaco no genere anticuerpos neutralizantes ni necesite un aumento de dosis para lograr su eficacia. El disponer de datos acerca de la eficacia en subgrupos inmunológicos determinados de pacientes como, por ejemplo, presencia o no de ACPA es también ampliamente respaldado en el estudio. Los aspectos sobre seguridad son también muy valorados por el grupo de especialistas.

En los aspectos relacionados con la administración del fármaco es en donde se encuentra mayor dispersión de las respuestas. La necesidad de una dosis de carga del fármaco fue, en concreto, el aspecto menos valorado del estudio.

**Tabla 1**  
Análisis de los atributos del FAME biológico y resultados encontrados en las 2 rondas Delphi

Atributos (por bloques temáticos)	Media	DE	Mediana	RIC	Grado de importancia	Criterios de consistencia			Ratificación (% de apoyo)
						1.º	2.º	3.º	
<i>General</i>									
Producto con indicación aprobada en AR como primera línea de biológico	8,14	0,91	8	1	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Producto con indicación aprobada en AR tras fallo a FAME biológico	7,78	1,41	8	0	Alto	Sí		Sí	96,39
Producto recomendado en guías (SER, EULAR, ACR, etc.) como primera línea de biológico	8,06	0,82	8	1	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Producto recomendado en guías (SER, EULAR, ACR) tras fracaso a un biológico previo	7,48	1,58	8	1	Alto	Sí		Sí	96,39
Producto directamente avalado por ensayos clínicos comparativos frente a terapias activas, aleatorizados y aleatorizados frente a otras terapias biológicas	8,54	0,85	9	1	Alto	Sí	Sí	Sí	98,80
Producto adecuado para su utilización en población anciana	6,78	1,56	7	2	Alto			Sí	80,72
Presentar altas tasas de supervivencia del fármaco	7,73	1,15	8	1	Alto	Sí		Sí	95,18
<i>Farmacología</i>									
Producto que aporta una estructura, mecanismo de acción y diana terapéutica diferencial	7,52	1,46	8	1	Alto	Sí		Sí	95,18
Origen del producto (murino-humano)	6,66	1,82	7	2	Alto			Sí	78,31
Vida media (en unos casos será preferible mayor y en otros menor)	6,52	1,73	7	2	Alto			Sí	75,90
Producto que se acompaña de una baja incidencia de anticuerpos neutralizantes	7,63	1,30	8	1	Alto	Sí		Sí	98,80
Producto que no precisa aumento de dosis a largo plazo por pérdida de eficacia (tolerancia)	7,61	1,46	8	1	Alto	Sí		Sí	95,18
<i>Eficacia</i>									
Producto que muestra eficacia en pacientes sin tratamiento previo con FAME sintético	7,00	1,35	7	1	Alto	Sí		Sí	84,34
Producto que muestra eficacia tras respuesta inadecuada o fracaso a FAME sintético	7,96	0,96	8	0	Alto	Sí	Sí	Sí	98,80
Producto que muestra eficacia tras fallo de otro biológico	8,18	0,59	8	1	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Producto eficaz en monoterapia	7,70	0,96	8	1	Alto	Sí	Sí	Sí	97,59
Producto eficaz en AR precoz	7,81	1,21	8	0	Alto	Sí		Sí	91,57
Producto eficaz en AR establecida	8,51	0,55	9	1	Alto	Sí	Sí	Sí	97,59
Producto con demostrada eficacia en combinación al MTX (u otro FAME)	7,88	0,92	8	0	Alto	Sí	Sí	Sí	96,39
Tratamiento que se acompaña de mejoría en la actividad inflamatoria, según los índices establecidos	8,75	0,56	9	0	Alto	Sí	Sí	Sí	97,59
Tratamiento que se acompaña de reducción en la progresión del daño articular	8,81	0,43	9	0	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Tratamiento que se acompaña de mejoría de la función física	8,66	0,57	9	1	Alto	Sí	Sí	Sí	98,80
Tratamiento que se acompaña de mejoría en la calidad de vida	8,52	0,72	9	1	Alto	Sí	Sí	Sí	97,59
Tratamiento que reduce las comorbilidades asociadas a la AR	8,11	0,91	8	1	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Tratamiento eficaz en manifestaciones extraarticulares	7,99	0,88	8	0	Alto	Sí	Sí	Sí	98,80
Tratamiento caracterizado por su rapidez de acción (respuesta clínica precoz)	7,81	1,08	8	1	Alto	Sí		Sí	92,77
Tratamiento caracterizado por una alta tasa de remisión	8,86	0,35	9	0	Alto	Sí	Sí	Sí	98,80
Tratamiento caracterizado por una respuesta mantenida a largo plazo	8,77	0,48	9	0	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Fármaco con evidencia de eficacia en diferentes subgrupos inmunológicos de AR	7,76	1,12	8	1	Alto	Sí		Sí	89,16
Producto que facilite la adherencia al tratamiento	7,96	0,77	8	2	Alto			Sí	85,54
<i>Seguridad</i>									
Producto seguro (de forma global)	8,86	0,39	9	0	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Producto seguro (de forma global) comparado con otros FAME biológicos	8,58	1,00	9	1	Alto	Sí	Sí	Sí	98,80
Seguridad demostrada a largo plazo	8,80	0,44	9	0	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Producto que no presenta antecedentes de alteraciones del desarrollo prenatal ni posnatal (aunque no sea recomendado en mujeres embarazadas o lactantes e incluso se recomienda la anticoncepción)	7,22	1,47	7	1	Alto	Sí		Sí	90,36
Producto con bajo número de contraindicaciones	7,92	0,84	8	0	Alto	Sí	Sí	Sí	98,80
Tratamiento con infrecuentes reacciones alérgicas	8,01	0,59	8	0	Alto	Sí	Sí	Sí	98,80

Tabla 1 (continuación)

Atributos (por bloques temáticos)	Media	DE	Mediana	RIC	Grado de importancia	Criterios de consistencia			Ratificación (% de apoyo)
						1.º	2.º	3.º	
Tratamiento con baja incidencia de infecciones graves	8,86	0,39	9	0	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Tratamiento que no aumenta la incidencia de tuberculosis	8,49	0,89	9	1	Alto	Sí	Sí	Sí	97,59
Producto que no reactiva la hepatitis B	8,14	1,08	8	1	Alto	Sí		Sí	98,80
Producto que no reactiva la hepatitis C	8,07	1,06	8	1	Alto	Sí		Sí	98,80
Producto que no reactiva la infección por HIV	7,49	1,48	8	1	Alto	Sí		Sí	92,77
Producto que no aumenta la incidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva	7,32	1,60	8	1	Alto	Sí		Sí	90,36
Producto que no aumenta la incidencia de neoplasias malignas sólidas	8,73	0,52	9	0	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Producto que no aumenta la incidencia de neoplasias hematológicas	8,76	0,46	9	0	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Producto que no aumenta la incidencia de psoriasis cutánea	7,14	1,26	7	1	Alto	Sí		Sí	93,98
Producto que no aumenta la inducción de cuadros lúpicos	7,23	1,06	7	1	Alto	Sí		Sí	91,57
Producto seguro en pacientes con patología cardiovascular	8,05	0,56	8	0	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Producto seguro en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial	8,05	0,64	8	0	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Producto seguro en pacientes con enfermedad desmielinizante	7,66	1,13	8	1	Alto	Sí		Sí	90,36
Tratamiento que no altere la respuesta inmunológica de la vacuna	7,67	1,21	8	1	Alto	Sí		Sí	87,95
Producto compatible y sin interacción con los tratamientos habituales de la AR: metotrexato, sulfasalazina, hidroxiquina, o leflunomida, AINE, corticoides, etc.	8,16	0,80	8	1	Alto	Sí	Sí	Sí	97,59
Producto seguro con un amplio intervalo de dosis	7,04	1,58	7	1	Alto	Sí		Sí	85,54
Mostrar reducción en la mortalidad	8,07	0,93	8	1	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
Tratamiento sin alteraciones del perfil lipídico aterogénico	7,01	1,43	7	1	Alto	Sí		Sí	90,36
Tratamiento sin alteración en las enzimas hepáticas	7,58	0,95	8	1	Alto	Sí	Sí	Sí	98,80
Tratamiento sin alteración en los recuentos hematológicos	7,81	0,63	8	1	Alto	Sí	Sí	Sí	98,80
Producto cuyos excipientes evitan potenciales intolerancias	6,93	1,45	7	1	Alto	Sí		Sí	89,16
En autoadministración, el tratamiento no se acompaña de dolor ni reacción en el punto de la inyección (caso de ser SC)	7,57	1,14	8	1	Alto	Sí		Sí	87,95
Tratamiento con baja tasa de reacciones infusionales (caso de ser IV)	7,94	0,79	8	0	Alto	Sí	Sí	Sí	98,80
Presentar una escasa incidencia/tasa de AA	8,57	0,91	9	1	Alto	Sí	Sí	Sí	98,80
Presentar una escasa incidencia de AA graves	8,93	0,26	9	0	Alto	Sí	Sí	Sí	100,00
<i>Administración del producto</i>									
Presentar diferentes alternativas de vía de administración (IV y SC).	6,48	1,77	7	2	Alto			Sí	73,49
No necesidad de dosis de carga	5,70	1,99	6	3	Intermedio				48,19
No precisar un largo tiempo de perfusión	6,61	1,68	7	2	Alto				80,72
Cómodas condiciones y periodo de estabilidad del fármaco reconstituido	6,37	1,88	7	1	Alto	Sí			84,34
Presentarse en un dispositivo simple y ergonómico	6,90	1,43	7	2	Alto			Sí	79,52
No contener látex en el dispositivo	5,84	1,68	6	2	Intermedio				59,04
<i>Costes</i>									
Tener bajos costes directos de tratamiento	7,88	0,92	8	0	Alto	Sí	Sí	Sí	96,39
Tener un bajo coste debido a la preparación en farmacia (optimización de viales)	7,11	1,53	7	1	Alto	Sí		Sí	85,54
Tener un bajo coste de la administración del medicamento	7,59	1,10	8	1	Alto	Sí		Sí	91,57
Tener un bajo coste de monitorización	7,23	1,22	7	1	Alto	Sí		Sí	91,57
Mostrar un coste efectividad incremental favorable	7,86	0,95	8	1	Alto	Sí	Sí	Sí	98,80
Tener soporte de estudios de farmacoeconomía versus otras alternativas biológicas	7,14	1,52	7	1	Alto	Sí		Sí	86,75
Acompañarse de una reducción de la discapacidad laboral	7,98	1,04	8	1	Alto	Sí		Sí	96,39
Mostrar una reducción de los costes indirectos	7,41	1,15	7	1	Alto	Sí		Sí	95,18
Haber demostrado tener una pauta flexible que permita reducir dosis o prolongar. El intervalo en pacientes en remisión (optimización de dosis)	7,93	1,25	8	1	Alto	Sí		Sí	97,59
Disponer de una presentación que coincide con la pauta terapéutica	7,53	1,50	8	1	Alto	Sí		Sí	89,16

**Tabla 2**  
Coeficientes de correlación de Spearman y alfa de Cronbach

Bloques temáticos	Spearman		Cronbach
	Coficiente	p	
General	0,6555		0,8069
Farmacología	0,6591		0,7930
Eficacia	0,5258	< 0,001	0,7725
Seguridad	0,6406		0,9252
Administración del producto	0,6890		0,9184
Costes	0,6754		0,9034
Conjunto			0,9602

La fortaleza de este estudio radica, en nuestra opinión, en la originalidad de intentar definir, mediante un estudio Delphi, las características ideales para elegir un FAMEb que serían las de la [tabla 3](#). Lo deseable sería que cada uno de estos atributos fuera estudiado específicamente para demostrar que su presencia se asocia a una mayor eficacia de cada fármaco. Pero realizar estudios clínicos de este tipo sería muy caro y difícil y no parece factible que puedan llegar a realizarse. Por lo tanto, este tipo de estudios Delphi puede contribuir a ayudar a los clínicos en la elección del mejor fármaco para cada paciente.

En conclusión, podemos destacar que:

- Hubo un alto grado de acuerdo con los atributos seleccionados de la bibliografía.
- La mayoría se consideraron de importancia alta, 75 de los 77 (97,40%), mientras que ninguno lo fue de baja importancia.
- Hay quince atributos ratificados por el 100% de especialistas podrían definir el FAMEb ideal tras el fracaso a un FAMES u otro FAMAb previo. Todos ellos se refieren a aspectos generales, de eficacia y de seguridad.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Tabla 3**  
Atributos con una concordancia del 100% en las 2 rondas Delphi del estudio

Bloques temáticos	Atributos
General	Producto con indicación aprobada en AR como primera línea de biológico Producto recomendado en guías (SER, EULAR, ACR, etc.) como primera línea de biológico
Eficacia	Producto que muestra eficacia tras fallo de otro biológico Tratamiento que se acompaña de reducción en la progresión del daño articular Tratamiento que reduce las comorbilidades asociadas a la AR Tratamiento caracterizado por una respuesta mantenida a largo plazo
Seguridad	Producto seguro (de forma global) Seguridad demostrada a largo plazo Tratamiento con baja incidencia de infecciones graves Producto que no aumenta la incidencia de neoplasias malignas sólidas Producto que no aumenta la incidencia de neoplasias hematológicas Producto seguro en pacientes con patología cardiovascular Producto seguro en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial Mostrar reducción en la mortalidad Presentar una escasa incidencia de acontecimientos adversos graves

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Financiación

Este proyecto ha sido financiado por Bristol-Myers Squibb, con el soporte de Scientia Salus como secretaria técnica.

### Conflicto de intereses

Los autores consideran que no existen conflictos de interés.

### Anexo. Grupo de trabajo ACORDAR

Participantes y autores, en orden alfabético de primer apellido:  
 Abad Hernandez, MA, H. Virgen del Puerto (Extremadura)  
 Alcalde Villar, M., H. U. Severo Ochoa (Madrid)  
 Álvarez Pio, A., H. G. de La Palma (Canarias)  
 Aragón Diez, A., H. U. de Getafe (Madrid)  
 Atanes Sandoval, A. D., C. H. U. A Coruña (Galicia)  
 Bernad Pineda, M., C. U. La Paz (Madrid)  
 Blanco Rodríguez, J. S., C. H. U. de Santiago (Galicia)  
 Bustabad Reyes, S., C. H. U. de Canarias (Canarias)  
 Caliz Caliz, R., C. H. R. Virgen de las Nieves (Andalucía)  
 Calvo Alén, J., H. de Sierrallana (Cantabria)  
 Campos Fernández, C., H. G. U. de Valencia (Comunidad Valenciana)  
 Caro Fernandez, N., H. G. Ntra. Sra. del Prado (Castilla-La Mancha)  
 Carrasco Cubero, M. C., C. H. U. de Badajoz (Extremadura)  
 Castaño Sánchez, M., H. C. U. Virgen de la Arrixaca (Murcia)  
 Castro Oreiro, S., H. U. Joan XXIII de Tarragona (Cataluña)  
 Chalmeta Vermejo, I., H. U. i Politècnic La Fe (Comunidad Valenciana)  
 Chamizo Carmona, E., C. H. del Área de Salud de Mérida (Extremadura)  
 Cobo Ibañez, M. T., H. U. Infanta Sofía (Madrid)  
 Conesa Mateos, M. A., H. C. U. de Valencia (Comunidad Valenciana)  
 Corominas Macias, H., H. de Sant Joan Despí Moisès Broggi (Cataluña)  
 Díaz Torne, C., H. de la Santa Creu i Sant Pau (Cataluña)  
 Fernández Domínguez, L., C. H. U. de Ourense (Galicia)  
 Fernández Nebro, A., C. H. R. de Málaga (Andalucía)  
 Fernández Ortiz, A. M., H. G. de Almansa (Castilla-La Mancha)  
 Fernández Prada, M., H. U. de Guadalajara (Castilla-La Mancha)  
 Fernández-Llanio Comella, N., H. Arnau de Vilanova (Comunidad Valenciana)  
 Ferraz Amaro, I. A., C. H. U. de Canarias (Canarias)  
 Ferrer Gonzalez, M. A., C. H. R. Virgen de las Nieves (Andalucía)  
 Francisco Hernández, F. M., C. H. U. de Gran Canaria Dr. Negrín (Canarias)  
 García Gonzalez, J., H. U. 12 de Octubre (Madrid)  
 García Llorente, J. F., H. de Basurto (País Vasco)  
 García Aparicio, A. M., C. H. de Toledo (Castilla-La Mancha)  
 García Feito, J., C. H. de E. Torrecárdenas (Andalucía)  
 García Porrúa, C., H. U. Lucus Augusti (Galicia)  
 García Vadillo, J.A., H. U. de La Princesa (Madrid)  
 García Vivar, M. L., H. de Basurto (País Vasco)  
 García-Villalba Sánchez, F., H. G. U. Reina Sofía (Murcia)  
 Garmendia Sánchez, M. E., H. U. de Cruces (País Vasco)

Gomez Centeno, A. D., H. de Sabadell (Cataluña)  
 González Álvarez, B. C., H. U. Ntra. Sra. de Candelaria (Canarias)  
 González Gómez, M. L., H. El Escorial (Madrid)  
 Gonzalez Hernandez, M. T., C. H. Gregorio Marañón (Madrid)  
 Gutierrez Polo, R., C. H. de Navarra (Navarra)  
 Hernandez Beriain, J. A., C. H. U. Insular-Materno Infantil (Canarias)  
 Hidalgo Calleja, M. C., C. A. U. de Salamanca (Castilla-León)  
 Maceiras Pan, F. J., C. H. U. de Vigo (Galicia)  
 Magallares López, B., H. de la Santa Creu i Sant Pau (Cataluña)  
 Martinea Taboada, V., H. U. Marqués de Valdecilla (Cantabria)  
 Martínez Gonzales, O., C. A. U. de Salamanca (Castilla-León)  
 Martínez López, J. A., H. U. Fundación Jiménez Díaz (Madrid)  
 Mateo Soria, M. L., H. U. Germans Trias y Pujol (Cataluña)  
 Miguelez Sanchez, J. R., H. U. de Móstoles (Madrid)  
 Minguez Blasco, S., Althai Xarxa de Manresa (Cataluña)  
 Minguez Vega, M., H. U. San Juan de Alicante (Comunidad Valenciana)  
 Morcillo Valle, M., H. El Escorial (Madrid)  
 Morell Hita, J. L., H. Ramón y Cajal (Madrid)  
 Moreno Martínez, M. J., H. Rafael Mendez (Murcia)  
 Moreno Gil, M. P., C. H. de Cáceres (Extremadura)  
 Moreno Morales, J., H. G. U. Santa Lucía (Murcia)  
 Moya Alvarado, P., H. de Sant Pau i Santa Tecla (Cataluña)  
 Muñoz Fernandez, S., H. U. Infanta Sofía (Madrid)  
 Muñoz Jiménez, A., C. H. regional Virgen del Rocío (Andalucía)  
 Narvaez García, F. J., H. U. de Bellvitge (Cataluña)  
 Noguera Pons, J. R., H. G. U. de Elche (Comunidad Valenciana)  
 Oliva Ruiz, M. R., H. Comarcal del Noroeste (Murcia)  
 Paredes Gonzalez-Alto, S. R., H. U. de Sant Joan de Reus (Cataluña)  
 Peiteado López, D., C. U. La Paz (Madrid)  
 Pérez Sandobal, T., C. Universitario de León (Castilla-León)  
 Pérez Venegas, J. J., H. de Jerez de la Frontera (Andalucía)  
 Ponce Fernández, A., H. G. de Granollers (Cataluña)  
 Raya Álvarez, E. G. C., H. R. Virgen de las Nieves (Andalucía)  
 Reyner Echevarria, P., H. Santa Caterina (Cataluña)  
 Rivera Redondo, J., C. H. Gregorio Marañón (Madrid)  
 Rodriguez Heredia, J. M., H. U. de Getafe (Madrid)  
 Rodríguez Montero, S. A., C. H. Virgen de Valme (Andalucía)  
 Romero Yuste, S. M., C. H. U. de Pontevedra (Galicia)  
 Rubio Moreno, E., C. H. Regional Virgen del Rocío (Andalucía)  
 Rueda Cid, A., H. G. U. de Valencia (Comunidad Valenciana)  
 Ruiz Esquide, V., H. Clínica Provincial de Barcelona (Cataluña)  
 Ruíz Jimeno, M. T., H. Sierrallana (Cantabria)  
 Salvador Alarcon, G., H. U. Mútua de Terrassa (Cataluña)  
 Urena Garnica, I. C., C. H. Regional de Málaga (Andalucía)  
 Vallés Pascual, E., H. U. Doctor Peset (Comunidad Valenciana)

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.10.001>.

## Bibliografía

- Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia J, Andreu J, Balsa A, Cáliz R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2015;11:279-94.
- De Marco ACR's New Guidelines on RA: What's new for you [online]; 2014 [consultado 23 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.rheumatologynetwork.com/acr-2014/acrs-new-guidelines-ra-whats-new-you>.
- Reynolds A, Koenig A, Singh A. When is switching warranted among biologic therapies in rheumatoid arthritis? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012;12:319-33.
- Ministerio de Sanidad y Consumo-Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio, por el que se regula la publicidad de los medicamentos de uso humano [online]; 1994 [consultado 28 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1994-17681>
- Espinosa Morales R, Díaz Borjón A, BarileFabris L, Esquivel Valerio J, Medrano Ramírez G, Arce Salinas C, et al. Medicamentos biocomparables en México: la postura del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2013;9:113-6.
- García-Arias M, García-Vadillo J. Tratamiento de la artritis reumatoide del anciano. *Sem Fun Esp Reumatol.* 2011;12:103-7.
- Gómez Reino J, Loza E, Andreu J, Balsa A, Batlle E, Cañete J, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2011;7:284-98.
- Horta A, Lázaro A, Tornero J, Moya P, Martínez J. Informe técnico de terapias biológicas para reumatología. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. 2011.
- Calvet X, Esplugues J. ¿Cómo comparar fármacos biológicos? *Reumatol Clin.* 2014;10:353-9.
- Moots R, Haraoui B, Matucci-Cerinic M, van Riel P, Kekow J, Schaevebeke T, et al. Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: Evidence from clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;29:26-34.
- Escudero A, Castro-Villegas M, Hernández-Hermández M, Díaz-González F. Eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento biológico previo. *Reumatol Clin.* 2011;7:392-6.
- Marengo de la Fuente J, Solís Díaz R. Antagonistas del TNF. Nuevos datos de eficacia. *Reumatol Clin.* 2009;5 Suppl 1:71-6.
- Juan-Mas A. La terapia biológica en las enfermedades reumáticas. *Medicina Balear.* 2008;3:11-6.
- Singh J, Christensen R, Wells G, Suarez-Almazor M, Buchbinder R, Lopez-Olivo M, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;4.
- Martín Mola E, Hernández B, García-Arias M, Alvaro-Gracia J, Balsa A, Reino J, et al. Consensus on the use of rituximab in rheumatoid arthritis. A document with evidence-based recommendations. Grupo de expertos en rituximab. *Reumatol Clin.* 2011;7:30-44.
- European Medicine Agency. Orenicia (abatacept) [online]; 2007 [consultado 27 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000701/human.med.000958.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>.
- European Medicines Agency. Cimzia (certolizumab pegol) [online]; 2009 [consultado 27 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human.med.001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>.
- European Medicines Agency. RoActemra (tocilizumab) [online]; 2009 [consultado 27 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human.med.001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>.
- Whiting-O'Keefe Q, Fye K, Sack K. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: A meta-analysis. *Am J Med.* 1991;90:711-6.
- Wipke B, Allen P. Essential role of neutrophils in the initiation and progression of a murine model of rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 2001;167:1601-8.
- Waddle K, Pan W. Catalent stability studies in pharmaceutical development [online] [consultado 27 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0CDgQJfJAC&url=http%3A%2F%2Fwww.catalent.com%2Findex.php%2Fcontent%2Fdownload%2F1320%2F15871%2Ffile%2FCatalent.%2520Stability%2520Studies%2520in%2520Pharmaceutical%2520Develop>.
- Demary W, Schwenke H, Rockwitz K, Kästner P, Liebhaber A, Schoo U, et al. Subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis, by prefilled syringes versus prefilled pens: patient preference and comparison of the self-injection experience. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:1061-71.
- Martín Mola E, Balsa A, Martínez Taboada V, Sanmartí R, Marengo J, Navarro Sarabia F, et al. Abatacept use in rheumatoid arthritis: Evidence review and recommendations. *Reumatol Clin.* 2013;9:5-17.
- Hallinen T, Soini E, Eklund K, Puolakka K. Cost-utility of different treatment strategies after the failure of tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis in the Finnish setting. *Rheumatol.* 2010;49:767-77.
- Soini E, Leussu M, Hallinen T. Administration costs of intravenous biologic drugs for rheumatoid arthritis. *Springer Plus.* 2013;2:351.
- Augustusson J, Neovius M, Cilinane-Carli C, Eksborg S, van Vollenhoven R. Extended report: Patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor antagonists increase their participation in the workforce: Potential for significant long-term indirect cost gains (data from a population-based registry). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:126-31.
- González-Alvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatol.* 2015;54:1200-9.
- Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: Making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval.* 2007;12:1-8.