



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud



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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 038-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB EN PACIENTES ADULTOS
CON GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS O POLIANGEÍTIS
MICROSCÓPICA NO TRIBUTARIOS DE TRATAMIENTO CON
CICLOFOSFAMIDA**



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2019



IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
4. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.



REVISOR CLÍNICO

Víctor Pimentel Quiroz – Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.




FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.



CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de rituximab para la inducción de la remisión de la enfermedad en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica no tributarios de tratamiento con ciclofosfamida. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 038-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EAN	European Academy of Neurology
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
EULAR	European League Against Rheumatism
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
FDA	Food and Drug Administration
GPA	Granulomatosis con poliangeítis
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MINSA	Ministerio de Salud del Perú
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAM	Poliangeítis microscópica
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	10
A. ANTECEDENTES	10
B. ASPECTOS GENERALES	11
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: RITUXIMAB	12
III. METODOLOGÍA	15
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	16
IV. RESULTADOS.....	17
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	18
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	20
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	22
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	24
V. DISCUSIÓN	34
VI. CONCLUSIONES.....	37
VII. RECOMENDACIONES	40
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
IX. ANEXO.....	44
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO	45

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La granulomatosis con poliangeítis (GPA, conocida anteriormente como granulomatosis de Wegener) y la poliangeítis microscópica (PAM) son dos formas de vasculitis autoinmunes asociadas a autoanticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA), de ahí su denominación de vasculitis ANCA-positivas. La prevalencia de la GPA es de 13 por 100,000 personas en el Reino Unido (2008), de cinco a 16 por 100,000 personas en el norte de Europa y de tres por 100,000 personas en Estados Unidos. Para la PAM, se ha reportado una incidencia general en un rango de 2.7 a 94 por millón, siendo algo más frecuente en hombres respecto a mujeres (razón de 1.8:1) y en adultos de 50 a más años. No se tienen datos sobre la prevalencia o incidencia de estas vasculitis en población peruana.
- En cuanto a la terapia para la GPA o PAM, está se enfoca en dos momentos: inducción de la remisión (con terapia inmunosupresora inicial) y mantenimiento de la remisión (con terapia inmunosupresora durante un período variable con la finalidad de prevenir recaída de la enfermedad). La terapia inmunosupresora busca lograr la remisión completa de la enfermedad, definida como la ausencia de enfermedad activa (ausencia de cualquier manifestación clínica que se considere secundaria a una vasculitis activa en curso). Para la fase de inducción de la remisión de la vasculitis, en EsSalud se dispone de ciclofosfamida 1g en ampolla y de ciclofosfamida 50 mg en tableta. A pesar de ello, existe la necesidad de disponer de una alternativa específica para la inducción de la remisión de la enfermedad en pacientes que presentan refractariedad, recaída o contraindicación a la terapia con ciclofosfamida.
- Por ello, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de rituximab en combinación con glucocorticoides en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica no tributarios de tratamiento con ciclofosfamida para la inducción de la completa remisión de la enfermedad.
- Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une al antígeno CD20 que produciría lisis celular mediada por citotoxicidad dependiente del complemento. Rituximab fue aprobado en 1997 por la Food and Drug Administration (FDA), estando indicado para el tratamiento de adultos con linfoma no-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, artritis reumatoide, formas moderadas a severas de pénfigo vulgar y, en combinación con glucocorticoides, para pacientes con GPA y PAM. La European Medicines Agency (EMA) aprobó el uso de rituximab



en 2009, estando indicado para pacientes adultos con linfoma no-Hodgkin, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, artritis reumatoide y, en combinación con corticoides, para la inducción de la remisión en pacientes con GPA o PAM activa y grave.



- Tras una búsqueda sistemática de literatura publicada hasta la actualidad, se logró identificar cinco documentos: dos GPC elaboradas por EULAR/ERA-EDTA y Harigai et al.; dos ETS realizadas por Scottish Medicines Consortium (SMC) y National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y un único ECA denominado RAVE. El ensayo RAVE es el único ECA encontrado como evidencia, de tipo indirecta para la evaluación de la pregunta PICO del presente dictamen, siendo incluido en este dictamen, y usado como evidencia por las GPC y ETS descritas.



- En cuanto a las GPC mencionadas, ambas indican que los esquemas de glucocorticoides asociados a ciclofosfamida o rituximab son efectivos para inducir la remisión de la enfermedad en pacientes con vasculitis ANCA-positivas. LA GPC de EULAR/ERA-EDTA gradúa esta recomendación con nivel de evidencia 1 y grado de recomendación A, mientras que la GPC de Harigai et al.; considera dicha recomendación con un nivel de certeza bajo. Específicamente para pacientes con refractariedad a ciclofosfamida, EULAR/ERA-EDTA recomienda el empleo de terapia con rituximab + glucocorticoides (nivel de evidencia 3, grado de recomendación C). Por su lado, la GPC de Harigai et al., no establece una recomendación específica para dichos pacientes. No obstante, esta última GPC menciona que en caso se considere a rituximab como alternativa al empleo de ciclofosfamida, deben tenerse precauciones en base al perfil de seguridad, experiencia en el uso de la tecnología y valorar los costos para el sistema de salud (nivel de certeza baja).



- Sobre las ETS de SMC y NICE, estas señalan que el nicho terapéutico de la terapia de rituximab + ciclofosfamida estaría en pacientes que hayan presentado recaída previa o sean intolerantes o tengan contraindicación al uso de ciclofosfamida para la inducción de la remisión. SMC señala que rituximab es una alternativa para el tratamiento de la vasculitis refractaria o cuando los agentes convencionales (i.e. ciclofosfamida) están contraindicados. Por su parte, NICE recomienda el uso de rituximab como inductor de remisión en adultos con vasculitis asociada a ANCA (GPA severa o PAM) sólo si un tratamiento adicional con ciclofosfamida superaría la dosis máxima acumulable de ciclofosfamida, la ciclofosfamida está contraindicada o no es tolerada, la persona desea preservar fertilidad, la enfermedad ha permanecido activa o ha progresado a pesar de un curso de ciclofosfamida de tres



a seis meses o la persona tiene una lesión maligna uroepitelial. Ambas ETS incluyen como evidencia para sus recomendaciones al estudio RAVE.

- El estudio RAVE fue un ensayo clínico fase III de no inferioridad multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble dummy (doble simulación), de grupos paralelos. El objetivo de este ECA fue medir si la eficacia de rituximab + glucocorticoides era no inferior que la terapia con ciclofosfamida + glucocorticoides en la remisión de la enfermedad en pacientes con GPA o PAM. Para determinar no inferioridad, el límite inferior del intervalo de confianza al 95,1% para la diferencia media de la tasa de remisión entre los grupos (tasa en el grupo de rituximab menos la tasa en el grupo de ciclofosfamida) debía ser mayor a -20 puntos porcentuales. Este ensayo ha sido incluido como evidencia indirecta para el presente dictamen ya que, si bien compara la intervención de interés (rituximab) con una terapia estándar adecuada para el medio sanitario de EsSalud (ciclofosfamida), esta no es evaluada en pacientes no tributarios de terapia con ciclofosfamida (ya sea por refractariedad, contraindicación o intolerancia, sino para una población más general (pacientes no tratados previamente o que han presentado recaída, incluyendo pacientes en recaída previamente expuestos a ciclofosfamida). Del total de participantes, el 48% y 49% habían sido recientemente diagnosticados con vasculitis ANCA positiva en los grupos de rituximab y ciclofosfamida, respectivamente. El 82% de pacientes en el grupo de rituximab y 74% en el grupo control con recaída previa habían estado expuestos a terapia con ciclofosfamida. No hubo pacientes con exposición previa a rituximab o alemtuzumab. Por ello, lo reportado sobre el ensayo RAVE es considerado como evidencia indirecta para el presente dictamen.



- Como resultados del estudio RAVE, se observó que el grupo de rituximab presentó una mayor proporción de pacientes que alcanzaron la remisión completa de la enfermedad a los seis meses del inicio del estudio (64%), en comparación con el grupo de ciclofosfamida (53%). La diferencia de 11 puntos porcentuales observada a favor del grupo de rituximab en la tasa de remisión entre ambos grupos, según los autores, demostró no inferioridad ($p < 0.001$; en el documento no figura el intervalo de confianza de este estimado puntual, si no únicamente el valor p , no pudiéndose por ello reportar dicho intervalo). Según dosis de prednisona recibida a los seis meses (final del estudio, evaluación de la remisión de enfermedad), se demostró la no inferioridad para ambos escenarios: pacientes que ya no recibían prednisona (diferencia media entre grupos de 10.6 [IC 95.1%: -3.2 a 24.3] y los que recibían menos de 10 mg (diferencia media entre grupos de 8.5 [IC 95.1%: -4.7 a 21.7]). El grupo de pacientes que habían presentado recaída de la enfermedad previa al inicio del estudio presentó una mayor remisión de la enfermedad en el brazo de rituximab (67%) en comparación al de ciclofosfamida (42%), demostrando no inferioridad ($p =$



0.01, no se reportó el IC en la publicación). En cuanto a la discapacidad y calidad de vida, no se encontró diferencias entre ambos brazos de estudio.

- Con respecto a la seguridad, no se encontró diferencias en cuanto a la presencia de eventos adversos \geq grado 3 o de eventos adversos serios entre los grupos de rituximab (79) y ciclofosfamida (78), respectivamente. Cabe precisar que el estudio no reporta de forma independiente el número de eventos adversos serios por grupo de tratamiento. Al respecto, el estudio de extensión RAVE, que evaluó a 18 meses la eficacia y seguridad de rituximab comparada con ciclofosfamida/azatioprina para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad en pacientes que alcanzaron la remisión en completa de la enfermedad durante los seis meses del estudio RAVE, encuentra un perfil de seguridad similar entre ambos brazos de estudio, incluyendo el perfil de seguridad respecto a eventos adversos serios). Sobre las limitaciones del estudio RAVE, se debe precisar la falta de justificación del punto de corte para declarar no inferioridad (la interpretabilidad de la relevancia clínica de los resultados del estudio RAVE) y el no reporte del límite inferior del IC al 95% para el desenlace final del estudio, siendo este valor el empleado por los autores para declarar no inferioridad.
- En resumen, la evidencia disponible, proveniente únicamente del ECA RAVE, encuentra que el empleo de rituximab más glucocorticoides en pacientes con GPA o PAM sería no inferior a la terapia con ciclofosfamida más glucocorticoide en la inducción de la remisión de la enfermedad, con lo cual este podría ser de beneficio en pacientes que han presentado recaída de la enfermedad (incluyendo pacientes con exposición previa a ciclofosfamida). No obstante, no se encontró ECAs diseñados específicamente para evaluar el uso de rituximab en pacientes no tributarios a terapia con ciclofosfamida. La GPC de EULAR/ERA-EDTA y las ETS elaboradas por SMC y NICE, señalan que en caso de que un paciente no pueda recibir la terapia con ciclofosfamida + glucocorticoides (no tributario de ciclofosfamida: intolerante o refractariedad), la terapia de rituximab + glucocorticoides sería una alternativa recomendable a emplear dado que es una línea de tratamiento que tendría beneficios en inducir la remisión de la enfermedad, al igual que el esquema con ciclofosfamida y glucocorticoides. Finalmente, en EsSalud, no se dispone de una alternativa terapéutica para pacientes con GPA o PAM no tributarios de ciclofosfamida para la inducción de la remisión de la enfermedad, existiendo un vacío terapéutico, y que la institución cuenta con experiencia para el uso de rituximab en otras condiciones clínicas.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 038-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB PARA LA INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES ADULTOS CON
GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS O POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA NO TRIBUTARIOS DE TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación– IETSI aprueba el uso de rituximab para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica no tributarios de tratamiento con ciclofosfamida, según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de rituximab para la inducción de la remisión de la enfermedad en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica no tributarios de tratamiento con ciclofosfamida. Así, el médico reumatólogo Dra. Wilkenson Pérez Medina del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso del producto farmacéutico rituximab para una condición distinta a la que cuenta el producto en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO mostrada a continuación:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta

P	Vasculitis ANCA (+) Poliangeítis microscópica refractaria a tratamiento con corticoides, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo y ciclosporina
I	Rituximab 1g cada 15 días
C	Ninguno
O	Remisión de la enfermedad

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con la Dra. Wilkenson Pérez Medina, Dr. Víctor Pimentel Quiroz y los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron a especificar la población de interés y la validación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO final

P	Paciente adulto con diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica no tributarios de tratamiento con ciclofosfamida*
I	Rituximab
C	Mejor terapia de soporte

O	<ul style="list-style-type: none">- Sobrevida global- Calidad de vida- Remisión de la enfermedad- Eventos Adversos
---	---

* Paciente refractario o con contraindicación de empleo de ciclofosfamida


B. ASPECTOS GENERALES

La granulomatosis con poliangeítis (GPA, conocida anteriormente como granulomatosis de Wegener) es una rara enfermedad autoinmune sistémica de causa desconocida que presenta vasculitis y granulomatosis de vasos sanguíneos de tamaño pequeño a mediano (PORTER 1995, Finkielman, Lee et al. 2007). La poliangeítis microscópica (PAM) es una enfermedad autoinmune idiopática caracterizada por vasculitis necrotizante de vasos sanguíneos de pequeño tamaño (Guillevin, Durand-Gasselin et al. 1999). Ambas enfermedades son consideradas como vasculitis asociadas a autoanticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA), o vasculitis ANCA-positivas, dado que los pacientes suelen presentar anticuerpos contra la proteinasa 3 o mieloperoxidasa. La afectación de vasos suele darse a nivel del tracto respiratorio y riñón (Reinhold-Keller, Beuge et al. 2000, Stone 2003).


La GPA suele debutar en personas entre los 65 y los 74 años, aunque la enfermedad puede presentarse a cualquier edad (Berden, Goceroglu et al. 2012), siendo que aproximadamente el 90% de los pacientes afectados son caucásicos (Weeda and Coffey 2008). El reporte de la prevalencia de la enfermedad en países desarrollados señala un número de 13 por 100,000 personas en el Reino Unido (2008), de cinco a 16 por 100,000 personas en el norte de Europa y de tres por 100,000 personas en Estados Unidos (Schilder 2010, Berden, Goceroglu et al. 2012). Para la PAM, se ha reportado una incidencia general en un rango de 2.7 a 94 por millón, siendo algo más frecuente en hombres respecto a mujeres (razón de 1.8:1) y en adultos de 50 a más años (Villiger and Guillevin 2010, Greco, De Virgilio et al. 2015, Yates and Watts 2017).

La GPA y la PAM son vasculitis sistémicas que forman parte del grupo de vasculitis asociadas a ANCA. Aproximadamente el 90 por ciento de los pacientes con GPA generalizado activo son ANCA positivos. Por ello, la GPA y la PAM presentan muchas manifestaciones clínicas idénticas, características histológicas similares y resultados similares. Para evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con GPA o PAM una de las opciones es el empleo del puntaje de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS) que incorpora datos sobre las manifestaciones de la enfermedad en nueve categorías (síntomas

generales como artralgia, artritis y fiebre, además de la afectación de ocho órganos principales) (Stone, Hoffman et al. 2001)




En cuanto a la terapia para la GPA y la PAM, esta se da en dos fases: a) fase de inducción de la remisión y b) fase de mantenimiento de la remisión. En ambas fases se puede emplear productos farmacéuticos inmunosupresores, asociados o no a corticoides, con la finalidad de prevenir recaída de la enfermedad. En cuanto a la terapia inmunosupresora, está indicada para casi todos los pacientes con GPA activo o MPA, siendo que, incluso pacientes con afectación renal o con enfermedad de la vía aérea superior o inferior de larga duración pueden beneficiarse del inicio de la terapia inmunosupresora. La finalidad de la terapia inmunosupresora es lograr la remisión completa definida como la ausencia de enfermedad activa (ausencia de cualquier manifestación clínica que se considere secundaria a una vasculitis activa en curso) (Hoffman, Kerr et al. 1992, Stone, Hoffman et al. 2001, 2002). Durante el curso de la terapia de inducción, los pacientes con GPA o MPA pueden presentar refractariedad (no respuesta al tratamiento), así como recaída (respuesta inicial positiva con posterior reaparición de síntomas de progresión de la enfermedad), situaciones que harían no efectiva la inducción de la remisión de la vasculitis con el empleo de esta tecnología. De igual forma, existen algunas condiciones médicas que presentan contraindicación del uso de ciclofosfamida, en tanto que la ciclofosfamida es útil para pacientes que presenten estos problemas de salud, una alternativa no recomendable de uso para inducir la remisión de la enfermedad.



Para la fase de inducción de la remisión de la vasculitis, en EsSalud se dispone de ciclofosfamida 1g en ampolla y ciclofosfamida 50 mg en tableta. A pesar de ello, los médicos especialistas consideran útil disponerse de alternativas terapéuticas en caso que un paciente presente recaída, refractariedad o contraindicación al uso de ciclofosfamida para la inducción de la remisión de la enfermedad. Por ello, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de rituximab en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica no tributarios de tratamiento con ciclofosfamida para la inducción de la completa remisión de la enfermedad.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: RITUXIMAB



Rituximab (MabThera®, Roche) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une al antígeno CD20 (expresado en los linfocitos pre-B y B maduros, presente en más del 95 % de todos los linfomas no-Hodgkin de células B). Rituximab actuaría a través de la lisis celular mediada por citotoxicidad dependiente del complemento, por la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por uno o más receptores Fcγ de

la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK) y por inducción de la muerte celular por apoptosis (European Medicines Agency 2016).

Rituximab fue aprobado en 1997 por la Food and Drug Administration (FDA). En la última versión del etiquetado (junio de 2018), FDA señala que rituximab está indicado para el tratamiento de adultos con linfoma no-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, artritis reumatoide, formas moderadas a severas de pénfigo vulgar y, en combinación con glucocorticoides, para pacientes con GPA y PM (Food and Drug Administration 2018). La European Medicines Agency (EMA) aprobó el uso rituximab en 2009. En la versión más actual de la etiqueta del producto (08 de febrero de 2019), EMA señala que rituximab está indicado para pacientes adultos con linfoma no-Hodgkin, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, artritis reumatoide y, en combinación con corticoides, para la inducción de la remisión en pacientes con GPA o PAM activa y grave (European Medicines Agency 2016).

La administración de rituximab siempre debe estar acompañada de premedicación con un antipirético y un antihistamínico. En pacientes con GPA o PAM, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días (a dosis de 1000 mg al día [la última dosis se puede administrar el mismo día que la primera de rituximab]), antes de la primera perfusión de rituximab. Posterior a ello, se debe continuar con prednisona oral a una dosis de 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día y con una reducción progresiva rápida de la dosis según la evaluación clínica) durante y después del tratamiento con rituximab. Específicamente sobre rituximab, la dosis para la inducción de la remisión de GPA o PAM es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro infusiones en total). Adicional a este esquema terapéutico, se recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (European Medicines Agency 2016).

El principio activo rituximab no es parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME). Rituximab 10 mg/mL x 50mL está incluido en el petitorio farmacológico de EsSalud, con las siguientes indicaciones: linfomas indolentes, linfomas agresivos y glomerulopatías corticorresistentes y rechazo vascular, así como artritis reumatoide refractaria a tratamiento convencional. Rituximab 10 mg/mL x 10 mL también está incluido en el petitorio farmacológico de EsSalud, con las siguientes indicaciones: Linfomas indolentes, Linfomas agresivos y Glomerulopatías corticorresistentes y rechazo vascular. Adicionalmente, rituximab cuenta con aprobación de IETSI para población pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune refractarios a la inmunoterapia de primera línea.

Para el 01 de junio de 2019, en el portal web de la Dirección General de Medicamentos, Insumos, y Drogas (DIGEMID), sección "Registro Sanitario", figura como vigente el

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 038-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB PARA LA INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES ADULTOS CON
 GRANULOMATOSIS CON POLIANGÉITIS O POLIANGÉITIS MICROSCÓPICA NO TRIBUTARIOS DE TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA

siguiente registro sanitario del compuesto activo rituximab (Dirección General de Medicamentos 2019):



Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Rubro	Condición de venta	Estado
BE00668	MABTHERA 500mg/50mL	Concentrado para solución para perfusión	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	PRODUCTO DE ORIGEN BIOLÓGICO	Con receta médica	Vigente

El sistema SAP de EsSalud reporta, para el 01 de junio de 2019, un precio para la ampolla de rituximab 10 mg/mL x 50 mL fue de 2 447.00 soles. De este modo, el costo de la terapia con rituximab por semana para el esquema de cuatro semanas para una persona de 1.73 m² de superficie corporal sería de 19 576.00 soles.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de rituximab en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica no tributarios de tratamiento con ciclofosfamida.

Para la identificación de documentos de interés para el presente dictamen, se buscó evidencia disponible en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Adicional a ello, se realizó una búsqueda en sitios web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el portal BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas) y sitios web de organizaciones internacionales en reumatología. Por último, se llevó a cabo una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos en relación a la población e intervención de interés. Para ello, se usó términos controlados y términos de lenguaje libre junto con operadores booleanos.

Se elaboraron estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos bibliográficas empleadas. Adicionalmente, se generó una alerta diaria vía correo electrónico en el portal PubMed con el objetivo de identificar estudios publicados posterior al 29 de mayo de 2019 (fecha original de las búsquedas en bases de datos).

Las estrategias de búsqueda según base de datos bibliográfica y los resultados obtenidos para cada una de estas bases de datos se describen en las tablas de la sección Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

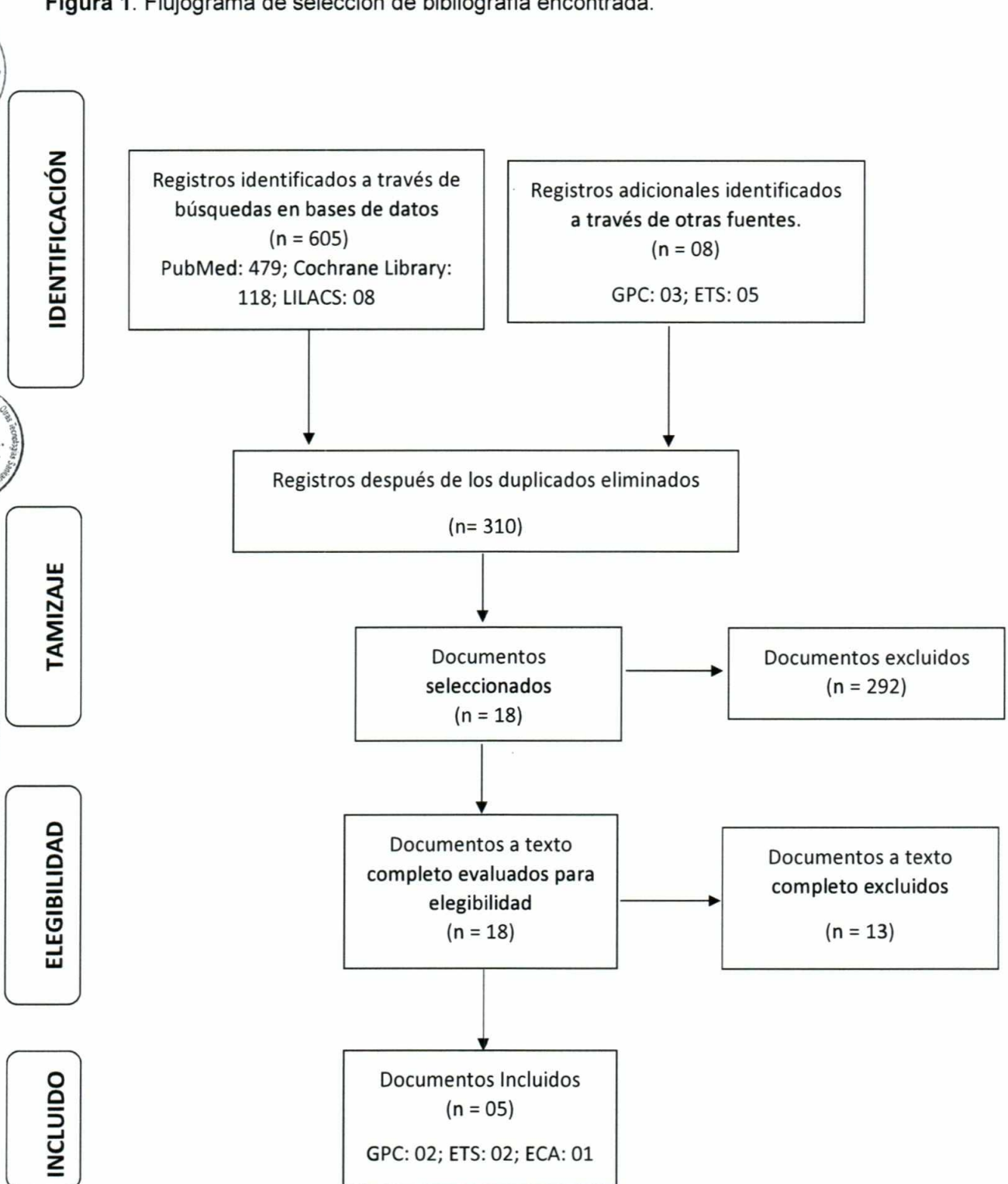
Se utilizó una metodología escalonada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen, siendo realizada de la siguiente manera: GPC y ETS, estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin metaanálisis) y estudios primarios (ensayos clínicos controlados aleatorizados). Los documentos incluidos debían responder directa o indirectamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

La selección de los estudios se llevó a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían mayor información para decidir su inclusión. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados. De esta forma, se seleccionarían GPC, ETS, metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y estudios primarios que aportaran evidencia directa o indirecta para responder la pregunta PICO. Se incluyeron documentos en inglés y español. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos puede observarse en el flujograma de selección de bibliografía en la sección de resultados del dictamen.

Sobre las GPC, se priorizaron las guías más actualizadas que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que basaron sus recomendaciones. Sobre las ETS, se seleccionaron las más actuales y que incluyeran recomendaciones sobre la tecnología evaluada en el presente dictamen. Sobre los reportes de ensayos clínicos disponibles en el portal ClinicalTrials.gov, estos fueron incluidos siempre que aportarán datos sobre estudios no encontrados en la búsqueda previamente descrita o para complementar datos no incluidos, sobre eficacia y seguridad, de los ensayos clínicos incluidos.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se presenta los documentos incluidos según su tipo.



Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- EULAR. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (Yates, Watts et al. 2016).
- Harigai et al. 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis (Harigai, Nagasaka et al. 2019).



Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:


- Scottish Medicines Consortium. Rituximab 100mg, 500mg solution for infusion (MabThera®) SMC No. (894/13) (Scottish Medicines Consortium 2013).
- National Institute for Health and Care Excellence. Rituximab in combination with Rituximab in combination with glucocorticoids for treating antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis associated vasculitis (National Institute for Health and Care Excellence 2014).




Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación

Las siguientes ETS no fueron incluidas en el cuerpo de evidencia del presente dictamen debido a que no realizaron una evaluación del empleo de la tecnología en la población de interés (pacientes con GPA o PAM con requerimiento de terapia de remisión).

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rituximab for Granulomatosis with Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis: A Review of the Clinical effectiveness, Costeffectiveness, and Guidelines (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2017).

- 
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rituximab Maintenance Therapy for the Management of Granulomatosis with Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2018).
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rituximab for Granulomatosis with Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis: A Review of the Clinical and Cost-effectiveness (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015).
 - Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE VASCULITIS (Ministerio de Salud 2017)

Revisiones sistemáticas (RS):




No se encontraron RS que respondieran a la pregunta PICO de interés. Se extrajo de una revisión sistemática relacionada al tema el estudio RAVE, documento descrito en el presente dictamen.

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Silva-Fernández et al. Biological therapy for systemic vasculitis: A systematic review (Silva-Fernández, Loza et al. 2014).

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación



Se incluyó el estudio RAVE al brindar evidencia indirecta para la evaluación de la presente tecnología (se considera evidencia indirecta debido a que el estudio no incluyó específicamente a la población de interés del presente dictamen).

- Stone et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. ClinicalTrials.gov number NCT00104299. (Stone, Merkel et al. 2010).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación

Los siguientes documentos no fueron incluidos debido a que evaluaron la tecnología para remisión de la vasculitis, siendo el uso de interés de la tecnología rituximab para el presente dictamen, su empleo para inducción de la remisión.

- Specks et al. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis (Specks, Merkel et al. 2013).



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

EULAR. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (Yates, Watts et al. 2016).

La GPC realizada por EULAR/ERA-EDTA tuvo como objetivo actualizar las recomendaciones de EULAR/ERA-EDTA de 2009 para el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA. La actualización ha sido desarrollada por un grupo de trabajo internacional que representa a EULAR, la Asociación Renal Europea y la Sociedad Europea de Vasculitis (EUVAS). Las recomendaciones se basan en la evidencia de revisiones sistemáticas de la literatura, así como en la opinión de expertos en caso fuera necesario. La GPC de EULAR/ERA-EDTA describe la metodología usada para establecer las recomendaciones, además de señalar los conflictos de interés de los autores (un autor había recibido financiamiento de una industria farmacéutica para el desarrollo de una investigación). El desarrollo de la GPC fue financiado por EULAR y EDTA y contó con un plan de actualización a tres años de emitido este documento.

Para el desarrollo de este documento, los autores siguieron el procedimiento estandarizado para la elaboración, evaluación e implementaciones de recomendaciones elaborado por EULAR (Dougados, Betteridge et al. 2004). El equipo elaborador de la GPC contó con 21 miembros, entre ellos miembros de EULAR, EDTA, un paciente, una enfermera, un patólogo, un otorrinolaringólogo, un neumólogo, un inmunólogo, dos médicos internistas, seis nefrólogos, y seis reumatólogos con experiencia en el manejo de pacientes con vasculitis. El desarrollo de la guía incluyó un panel Delphi para seleccionar que ítems de la guía debían ser actualizados.

Entre las recomendaciones dadas por EULAR en cuanto a la terapia para la remisión en pacientes con vasculitis ANCA-positivas, se tiene que, para la inducción de la remisión en pacientes con vasculitis ANCA-positivas de reciente aparición con riesgo de daño a órganos o que amenaza la vida del paciente, se recomienda el tratamiento con una combinación de glucocorticoides y, ya sea, ciclofosfamida o rituximab (nivel de evidencia 1 para GPA y PAM [grado de recomendación A]). Para la inducción de la remisión en vasculitis ANCA-positivas,

que no amenazan a los órganos, recomienda el tratamiento con una combinación de glucocorticoides y, ya sea, metotrexato o micofenolato de mofetilo (nivel de evidencia 1B). Para una recaída importante de la enfermedad que amenaza a los órganos o que amenaza la vida en pacientes con vasculitis ANCA-positivas, EULAR recomienda el tratamiento como si fuera el caso de una nueva enfermedad, es decir, con una combinación de glucocorticoides más ciclofosfamida o rituximab (nivel de evidencia 1 para GPA y PAM, grado de recomendación A para GPA y PAM). EULAR recomienda, para pacientes con vasculitis ANCA-positivas refractarias a la terapia de inducción para la remisión, cambiar de ciclofosfamida a rituximab o de rituximab a ciclofosfamida, siendo que estos pacientes deben ser manejados en centros que posibiliten el seguimiento y manejo de la terapia del paciente por parte de especialistas (nivel de evidencia 3, grado de recomendación C).

De esta forma, la GPC de EULAR/ERA-EDTA brinda recomendaciones para la terapia de pacientes con vasculitis ANCA-positivas. Específicamente para la población de interés, la GPC señala que, para pacientes con refractariedad a ciclofosfamida, se puede cambiar la terapia a rituximab. La GPC no brinda una recomendación específica para el paciente con intolerancia a ciclofosfamida.

Harigai et al., 2017. Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis (Harigai, Nagasaka et al. 2019).

Esta GPC, elaborada por Harigai et al., tuvo con objetivo el tratamiento y manejo del paciente adulto con vasculitis ANCA-positiva. Para el desarrollo de esta guía, los autores adoptaron las recomendaciones GRADE. Las recomendaciones dadas en esta GPC se desarrollaron en base a la evidencia recopilada entre 1994 y principios de enero de 2015. El público objetivo de esta GPC son los pacientes con vasculitis ANCA-positivas, sus familias, especialistas que tratan a estos pacientes, otros especialistas (internistas, dermatólogos, otorrinolaringólogos, etc.) y otros profesionales de la salud en Japón. La GPC detalla la metodología empleada para establecer las recomendaciones y señaló los conflictos de interés de los autores que incluían pagos por consultorías y financiamientos para el desarrollo de investigación por compañías farmacéuticas. En el documento no se reporta plan de actualización de la presente GPC.

Como recomendaciones, los autores de la GPC señalan que, se recomienda el empleo de glucocorticoides más ciclofosfamida intravenosa o ciclofosfamida oral como elección comparado con glucocorticoides en monoterapia, con el fin de inducir la remisión de pacientes con vasculitis ANCA-positivo (fuerza de la recomendación débil, certeza de la evidencia muy baja). Adicionalmente, sugieren el empleo de glucocorticoides más

ciclofosfamida intravenosa en comparación a glucocorticoides más ciclofosfamida oral para la inducción de la remisión en pacientes con vasculitis ANCA-positiva (fuerza de la recomendación débil, certeza de la evidencia muy baja). Además, la GPC sugiere el empleo de glucocorticoides + ciclofosfamida en lugar de glucocorticoides más rituximab para inducir la remisión de la enfermedad (fuerza de la recomendación débil, certeza de la evidencia muy baja), siendo que, si se considera apropiado el empleo del esquema con rituximab, este debe ser monitoreado por un médico con experiencia en el empleo de este medicamento. Si existe compromiso de órgano, la GPC sugiere el empleo de glucocorticoides + metotrexato para inducir la remisión (fuerza de la recomendación débil, certeza de la evidencia muy baja).



De esta forma, la GPC emite recomendaciones acerca del uso de rituximab y ciclofosfamida. Sin embargo, no emite una recomendación específica sobre la población de pacientes que presentan intolerancia o refractariedad a la terapia con ciclofosfamida.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Scottish Medicines Consortium. rituximab 100mg, 500mg solution for infusion (MabThera®) SMC No. (894/13) (Scottish Medicines Consortium 2013).

La ETS de Scottish Medicines Consortium (SMC) evaluó el uso de rituximab en combinación con glucocorticoides para la inducción de la remisión en pacientes adultos con GPA o PAM. Como resultado, la agencia acepta el uso limitado de rituximab dentro del Sistema Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés) de Escocia para pacientes que han recaído después del tratamiento con ciclofosfamida o que son intolerantes o no pueden recibir ciclofosfamida. Para su evaluación, el SMC empleó los resultados del ensayo RAVE, documento incluido en el cuerpo de evidencias del presente dictamen.

Como resultados, SMC señala que rituximab no es inferior a la ciclofosfamida oral para la remisión de la enfermedad a los seis meses en pacientes no tratados y tratados previamente. Adicionalmente, señala que no se mostró superioridad para toda la población de pacientes con EM, sin embargo, rituximab fue superior a la ciclofosfamida en el subgrupo de pacientes con enfermedad recurrente al inicio del estudio. No hubo diferencias significativas entre rituximab y ciclofosfamida en términos de eventos adversos totales, eventos adversos graves, eventos adversos no relacionados con la enfermedad (vasculitis ANCA-positivas) o el número de pacientes con al menos un evento adverso no relacionado con enfermedades. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 14% (14/99) en el grupo de rituximab y del 17% (17/98) en el grupo de ciclofosfamida. Entre las limitaciones de la evidencia, SMC señala que en el



estudio RAVE, los participantes con vasculitis debían ser ANCA-positivas y también tuvieran vasculitis grave asociada a ANCA. De este modo, la evidencia no aporta información para pacientes con GPA limitada o en aquellos que son ANCA-negativo. Adicionalmente, el estudio RAVE excluyó a los pacientes con creatinina >4mg/dL debido a la afectación renal del episodio actual.

Respecto a la costo-efectividad, la compañía fabricante de rituximab estimó un ICER¹ de 8.544 euros por QALY² ganado, sobre la base de un coste incremental de 1.391 euros y una ganancia de QALY de 0,1628. El análisis de sensibilidad probabilística mostró que la probabilidad de que rituximab sea costo-efectivo a los umbrales de pago de 20.000 y 30.000 euros por QALY fue del 61.7% y del 68.9%, respectivamente.

Como conclusión, SMC señala que rituximab puede considerarse como alternativa para el tratamiento de la vasculitis refractaria o el tratamiento de la vasculitis cuando los agentes convencionales están contraindicados. Bajo la evidencia encontrada, SMC señala que no hay evidencia para recomendar el uso rutinario de rituximab en los regímenes de inducción o mantenimiento en pacientes con GPA o PAM.

National Institute for Health and Care Excellence. Rituximab in combination with Rituximab in combination with glucocorticoids for treating antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis (National Institute for Health and Care Excellence 2014).

La ETS realizada por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sobre rituximab, en combinación con glucocorticoides, concluye en recomendar el uso de rituximab como una opción para inducir la remisión en adultos con vasculitis asociada a ANCA (GPA severa o PAM), sólo si un tratamiento adicional con ciclofosfamida superaría la dosis máxima acumulable de ciclofosfamida, o la ciclofosfamida está contraindicada o no es tolerada, o la persona desea preservar fertilidad, o la enfermedad ha permanecido activa o a progresado a pesar de un curso de ciclofosfamida de tres a seis meses, o la persona tiene una lesión maligna uroepitelial.

La agencia del Reino Unido señala que la compañía fabricante de rituximab incluyó la evidencia del estudio RAVE (ECA incluido en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen) y del estudio RITUXVAS (ECA que evalúa la adición de rituximab a un régimen

¹ Razón incremental de costo efectividad

² Años de vida ajustados por calidad

de ciclofosfamida comparado con ciclofosfamida más azatioprina en pacientes con vasculitis ANCA y compromiso renal). El Comité de NICE observó que el rituximab fue superior a la ciclofosfamida para inducir la remisión en pacientes con enfermedad recidivante a los 6 meses de seguimiento, pero la diferencia entre los tratamientos no fue significativamente diferente a los 18 meses de seguimiento. El Comité aceptó que los resultados de RAVE mostraron que el rituximab no era inferior a la ciclofosfamida para inducir la remisión completa en la población del estudio completo a los 6, 12 y 18 meses. Respecto a la seguridad, el Comité de NICE señala que la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos eran similares para rituximab y ciclofosfamida en los estudios RAVE y RITUXVAS en los pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

El Comité de NICE concluyó que una secuencia de tratamiento plausible para aquellos que pueden optar ciclofosfamida es de dos cursos de ciclofosfamida seguido de un curso de rituximab. El Comité observó que dos cursos de ciclofosfamida proporcionarían una dosis acumulada de 23g en promedio, valor dentro de los límites de la Sociedad Británica de Reumatología. El Comité observó que el uso de rituximab tempranamente, durante la secuencia de tratamiento o después de solo un ciclo de ciclofosfamida no era costo-efectivo. Por ello, la agencia concluye que, para los pacientes con un tratamiento prolongado con ciclofosfamida que excedería la dosis máxima acumulada, el empleo de rituximab sería un uso costo-efectivo de los recursos del sistema sanitario del Reino Unido. En torno a los pacientes que no podían recibir ciclofosfamida, la agencia señala que existe incertidumbre sobre la costo-efectividad del empleo de rituximab, pero que el ICER generado estaría por debajo del umbral de 30,000 por QALY ganado.


De este modo, NICE recomienda el empleo de rituximab bajo ciertas condiciones, dado que se encontró no inferior a ciclofosfamida en la inducción de la remisión en pacientes con vasculitis ANCA (GPA o PAM). En relación a la población de interés (pacientes con GPA o PAM no tributaria de tratamiento), específicamente señala que rituximab sería una alternativa terapéutica cuando el paciente presente intolerancia a rituximab.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS



El ensayo clínico RAVE incluido en este dictamen aporta evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de estudio al no incluir específicamente a la población de interés del presente dictamen (pacientes no tributarios de terapia con ciclofosfamida [refractoriedad o contraindicación]).



Stone et al., 2010. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis (Stone, Merkel et al. 2010). ClinicalTrials.gov number NCT00104299.



El estudio RAVE fue un ensayo multicéntrico, fase III, aleatorizado, doble ciego, de doble simulación (doble dummy), de no inferioridad para comparar el uso de rituximab con ciclofosfamida para la inducción de la remisión completa de la enfermedad a seis meses en pacientes con vasculitis ANCA positivas severas. Para ello, la hipótesis planteada en el estudio RAVE fue que el tratamiento con rituximab más glucocorticoides no sería inferior a la ciclofosfamida diaria más glucocorticoides para la inducción de remisión y permitiría la interrupción de la prednisona a los seis meses de tratamiento. En cuanto al desarrollo del estudio, el primero y el último autor que figuran en la primera publicación sobre los resultados del estudio RAVE diseñaron el ensayo en colaboración con el equipo de desarrollo clínico de la Immune Tolerance Network y con investigadores clínicos del grupo de investigación RAVE. Los investigadores de los sitios de investigación recopilaron los datos, los que fueron analizados por el comité de datos RAVE (compuesto por dos investigadores principales y representantes de la Immune Tolerance Network, National Institute of Allergy and Infectious Diseases y el centro coordinador (Rho). Respecto al comité de datos, este no incluyó representantes de Genentech ni de Biogen Idec, que fueron las instituciones que proporcionaron financiamiento y los medicamentos para el estudio. Sobre la redacción del manuscrito, este fue redactado y escrito por el primero y el último de los autores, con aportaciones de miembros del comité de datos RAVE y de investigadores clínicos. El comité de datos RAVE tomó la decisión de enviar el manuscrito para su publicación y tanto el primer como el último autor avalan la exactitud y la integridad de los datos y los análisis.



En cuanto a los participantes del estudio, como criterio de inclusión se tuvo a todo paciente con el diagnóstico de granulomatosis de Wegener o poliangeítis microscópica con análisis de suero positivos para proteinasa 3 – ANCA o mieloperoxidasa-ANCA, con manifestaciones de enfermedad severa enfermedad, así como con un puntaje del test Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG) de 3 o más (los puntajes varían de 0 a 63, con puntuaciones más altas que indican una enfermedad más activa). Tanto los pacientes con diagnóstico reciente, como los recidivantes a la enfermedad fueron elegibles para el estudio. La participación de los participantes estuvo sujeta a la firma del consentimiento informado.

En el estudio RAVE, el periodo de remisión-inducción duró seis meses. El grupo de rituximab recibió 375 mg de rituximab por metro cuadrado de superficie corporal una vez por semana por cuatro semanas) más una ciclofosfamida "placebo" diaria. El grupo control recibió rituximab "placebo" en infusión más ciclofosfamida a 2 mg por kilogramo de peso corporal, dosis ajustada según presencia de insuficiencia renal. Los pacientes del grupo

control que presentaban una remisión entre tres a seis meses fueron elegibles para cambiar de ciclofosfamida a azatioprina a 2 mg por kilogramo por día. Los pacientes del grupo de rituximab en el mismo periodo (tres a seis meses) pasaron de recibir ciclofosfamida placebo a recibir azatioprina placebo. Ambos grupos recibieron el mismo esquema de glucocorticoides: de una a tres pulsiones de metilprednisolona (1000 mg en cada una), seguido por prednisona a 1 mg por kilogramo por día. La dosis fue disminuida progresivamente, de manera que, a los cinco meses, todos los pacientes que tenían una remisión sin brotes de la enfermedad habían suspendido los glucocorticoides.

Durante el estudio RAVE, se realizaron visitas al inicio del estudio, en las semanas 1, 2, 3 y 4, y a los 2, 4 y 6 meses. La valoración de la actividad de la enfermedad fue medida usando el BVAS/WG y la evaluación general realizada por el médico. El daño relacionado con la enfermedad o el tratamiento se calificó de acuerdo con el índice de daño de la vasculitis (VDI, por sus siglas en inglés [cuyas puntuaciones varían de 0 a 64 siendo las puntuaciones más altas indicativas de una mayor gravedad]). La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó con el cuestionario de salud SF-36 (cuyas puntuaciones van de 0 a 100, siendo las puntuaciones más altas indicativas de una mejor salud). En el estudio se tomaron muestras de suero en serie se analizaron para medir proteinasa 3-ANCA y mieloperoxidasa-ANCA por medio de ELISA.

En el estudio RAVE, el desenlace final primario fue un BVAS/WG de 0 y la finalización exitosa de la reducción de la prednisona a los seis meses. Los desenlaces finales secundarios incluyeron tasas de brotes de enfermedad, un BVAS/WG de 0 durante el tratamiento con prednisona a una dosis de menos de 10 mg por día, dosis acumuladas de glucocorticoides, tasas de eventos adversos y los puntajes del SF-36. Un brote de enfermedad fue definido como un aumento en el BVAS/WG de un punto o más, siendo que los pacientes que tuvieron brotes severos durante los primeros seis meses fueron elegibles para cruzar al otro grupo de tratamiento de manera ciega, recibiendo el otro régimen de inducción en su totalidad. Los brotes leves se trataron con el aumento de la dosis de prednisona. Los pacientes fueron clasificados como fracasos tempranos del tratamiento si al primer mes de tratamiento, su BVAS/WG no había disminuido en al menos un punto o si se había presentado una nueva evidencia de la enfermedad. Los pacientes con fracaso temprano del tratamiento interrumpieron sus tratamientos asignados, recibieron terapias de acuerdo con el mejor criterio de su médico tratante, siendo considerados con fracaso en la evaluación del desenlace primario. En cuanto a la seguridad, todos los eventos adversos se calificaron de acuerdo con los criterios del National Cancer Institute's Common Terminology Criteria (National Cancer Institute 2006).

Durante la planeación del estudio RAVE, se asumió que el 70% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tendrían remisión de la enfermedad después de la suspensión de la

prednisona a los seis meses. Los autores establecieron un margen de no inferioridad de -20 puntos porcentuales para la diferencia en las tasas de remisión (tasa en el grupo de rituximab menos la tasa en el grupo control), con un nivel alfa unilateral = 0.025. Los autores también asumieron una tasa de deserción del 10%, por lo que calcularon necesitar admitir a 100 pacientes en cada grupo, con un poder estadístico del 83%, para demostrar la no inferioridad.

En cuanto al análisis estadístico, los análisis primarios en la población por intención a tratar, consideraron a los pacientes que abandonaron el estudio antes de los seis meses como un fracaso al tratamiento para el desenlace primario final. La no inferioridad fue evaluada comparando el límite inferior del intervalo de confianza del 95,1% para la diferencia media de tratamiento (tasa en el grupo de rituximab menos la tasa en el grupo de control) a -20 puntos porcentuales, siendo la hipótesis propuesta que la diferencia sería mayor que -20 puntos porcentuales. Adicionalmente, los autores evaluaron la superioridad con una prueba t de una cola que compara la diferencia media de tratamiento con cero. Los análisis descritos se repitieron para subgrupos predefinidos: tipo de vasculitis asociada a ANCA, tipo de ANCA, enfermedad recientemente diagnosticada, enfermedad recurrente, hemorragia alveolar y enfermedad renal grave, no corrigiéndose la multiplicidad de estos análisis en estos subgrupos pues según los autores dado que los subgrupos se especificaron previamente y tenían bases biológicamente plausibles. Para otros análisis, se realizaron comparaciones de dos muestras con el uso de la prueba t de Student o una prueba de suma de rangos de Wilcoxon para medidas continuas y una prueba de ji cuadrado o la prueba exacta de Fisher para medidas binarias. Se realizaron análisis ajustados mediante análisis de covarianza o regresión logística, siendo las covariables de referencia para estos análisis el tipo de ANCA, enfermedad nueva versus recurrente, función renal y BVASWG. Las tasas de eventos adversos se compararon con el uso de la regresión de Poisson. Estos últimos análisis fueron bilaterales y se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo estadísticamente.

Resultados

En RAVE, entre el 30 de diciembre de 2004 y el 30 de junio de 2008, se inscribieron un total de 197 pacientes con vasculitis asociada a ANCA en nueve sitios de investigación, siendo que 99 pacientes fueron asignados al grupo de rituximab y 98 pacientes fueron asignados al grupo control, estando los grupos de tratamiento balanceados con respecto a los diagnósticos de GPA, PAM, enfermedad recientemente diagnosticada, actividad de la enfermedad, afectación de órganos, la terapia previa, exposición anterior a ciclofosfamida y el total de glucocorticoides administrados en el intervalo de 14 días antes de la obtención del consentimiento informado. Del total de participantes, 48 (24%) tenían PAM y 148 (75%) tenían GPA. Del total de participantes, el 48% (rituximab) y 49% (ciclofosfamida) habían sido

recientemente diagnosticados con vasculitis ANCA positiva. El 82% de paciente en el grupo de rituximab y 74% en el grupo control con recaída previa habían estado expuestos a terapia con ciclofosfamida. No hubo pacientes con exposición previa a rituximab o alemtuzumab. En la publicación, no figuran datos absolutos del número de participantes con recaída, solo indica el porcentaje que estuvo previamente expuesto a ciclofosfamida.

Resultados sobre eficacia

Sesenta y tres de los 99 pacientes del grupo de rituximab (64%) presentaron el desenlace primario (BVAS/WG de 0 y la finalización exitosa de la reducción de la prednisona a los seis meses) en comparación con 52 de 98 en el grupo de control (53%), siendo la diferencia de tratamiento de 11 puntos porcentuales (el estudio no reporta los IC al 95.1% para la diferencia media entre ambos brazos de estudio, únicamente el valor p), cumpliéndose la no inferioridad al ser la diferencia en la tasa de remisión superior al punto de corte establecido para no inferioridad (límite del IC 95.1% de la diferencia media superior al punto de corte de -20 puntos porcentuales respecto a la media de la tasa de remisión en el grupo control, $p < 0.001$). De acuerdo a la dosis de prednisona recibida a los seis meses (final del estudio, evaluación de la remisión de enfermedad), se diferenciaron dos grupos: los pacientes que no recibían prednisona (diferencia media entre grupos de 10.6 [IC 95.1%: -3.2 a 24.3] y los que recibían menos de 10 mg (diferencia media entre grupos de 8.5 [IC 95.1%: -4.7 a 21.7], demostrándose en ambos casos la no inferioridad. Para los pacientes con PAM, 16 de 24 en el grupo de rituximab (67%) y 15 de 24 en el grupo de control (62%) alcanzó el punto final primario ($p = 0.76$). Entre los pacientes con enfermedad recurrente al inicio del estudio, rituximab fue más eficaz que la ciclofosfamida para alcanzar el desenlace primario (34 de 51 pacientes [67%] alcanzó el desenlace primario comparado con 21 de 50 [42%] en el grupo control, diferencia de 25% [valor por encima del punto de corte de no inferioridad establecido de -20 puntos porcentuales respecto a la media de la tasa de remisión en el grupo control, $p = 0.01$).

Seis pacientes en el grupo de rituximab y diez en el grupo de ciclofosfamida presentaron brotes graves de enfermedad, siendo las tasas de brotes graves de 0.011 y 0.018 por paciente, respectivamente ($p = 0.30$). Respecto a los brotes limitados de enfermedad, hubo 13 en 11 pacientes en el grupo de rituximab y 15 en 14 pacientes en el grupo de control, siendo las tasas de brotes de enfermedad limitada fueron de 0.023 y 0.027 por paciente mes, respectivamente ($p = 0.81$).

La diferencia en el efecto de remisión entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, no pudiéndose declarar superioridad para el desenlace primario en el grupo de rituximab en comparación con el de ciclofosfamida. Los autores reportan que, el tipo de ANCA, presentar un diagnóstico reciente de la enfermedad, la función renal, puntaje

BVASWG y la edad no estuvieron asociados al desenlace primario, sin embargo, datos sobre estos resultados no fueron presentados en la publicación.

Discapacidad

En cuanto a discapacidad, las puntuaciones en el índice de daño de Vasculitis aumentaron en 1.3 puntos desde la evaluación basal hasta los 6 meses de estudio en el grupo de rituximab y en 1.5 puntos en el grupo de control ($p = 0.62$), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Calidad de vida

En el grupo rituximab, los resultados de la prueba SF-36 en el dominio salud física y mental (rango 0-100) mejoraron en 5.9 (DE = 10.4) y 7.9 (DE = 12.6) puntos, respectivamente. Para el grupo de ciclofosfamida, estos resultados fueron de 6.0 (DE = 10.4) y 5.3 (DE = 12.9). Los autores reportan que no existió diferencia respecto al cambio entre el valor al inicio de estudio y a los seis meses en el score de calidad de vida o en la tasa de cambio durante el período de estudio.

Resultados sobre seguridad


Se presentaron un total de 1035 eventos adversos en el grupo de rituximab y 1016 en el grupo de ciclofosfamida. En los seis meses de duración del estudio, un paciente en cada grupo de estudio desarrollo malignidad, en ambos casos, fueron adenocarcinomas de próstata. El total de eventos adversos grado ≥ 3 y eventos adversos serios fueron de 79 en el grupo de rituximab y 78 en el grupo placebo, no existiendo diferencias estadísticamente entre ambos grupos. Cabe precisar que no se reportaron datos de forma independiente para los eventos adversos serios. De los eventos adversos seleccionados a reportar, por parte de los autores del estudio (eventos atribuibles incluyendo muerte por cualquier causa, cáncer, grado 2 o mayor de leucopenia o trombocitopenia, grado 3 o mayor de infección, cistitis inducida por drogas, eventos de tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular (ACV), hospitalización y eventos relacionados a la infusión que llevaron a la discontinuación), se presentaron 31 eventos en el grupo de rituximab y 33 en el de ciclofosfamida, ocurriendo un evento de muerte en el grupo de rituximab y dos en el de ciclofosfamida.

Análisis crítico


El estudio RAVE presenta como resultados, en relación al desenlace primario del estudio (remisión completa de la enfermedad, dada por un BVAS/WG de 0 y la finalización exitosa de la reducción de la prednisona a los seis meses el encontrar que la terapia de glucocorticoides + rituximab se encontró no inferior en su eficacia para inducir la remisión en comparación a la terapia con glucocorticoides más ciclofosfamida en un periodo de estudio de seis meses.

Los estudios de no inferioridad tienen como hipótesis nula que el desenlace primario con el tratamiento experimental es peor que el tratamiento de control dentro un margen preespecificado (D'Agostino Sr, Massaro et al. 2003). Por ello, la interpretación de los resultados debe realizarse teniendo esa perspectiva. La hipótesis nula en el estudio RAVE fue que el tratamiento con rituximab más glucocorticoides sería inferior a la ciclofosfamida diaria más glucocorticoides para la inducción de remisión y permitiría la interrupción de la prednisona a los seis meses de tratamiento, para un margen previamente establecido (la no inferioridad se determinó evaluando el límite inferior del intervalo de confianza del 95,1% para la diferencia media de tratamiento [tasa en el grupo de rituximab menos la tasa en el grupo de control] a -20 puntos porcentuales, es decir, para declarar no inferioridad, el límite inferior del IC al 95,1% de la diferencia media de las tasas debería ser mayor que -20 puntos porcentuales). Al respecto, los estudios de no inferioridad requieren que el margen de no inferioridad sea establecido previamente al desarrollo del estudio (situación presente en el estudio RAVE), siendo que este punto de corte debe preservar una mínima proporción clínicamente aceptable del efecto de una intervención respecto al placebo (D'Agostino Sr, Massaro et al. 2003, Committee for Medicinal Products for Human Use 2006). En el estudio RAVE, los autores no justifican el punto de corte establecido para declarar la no inferioridad, no estando presente de igual forma el respaldo para establecer este punto de corte en el protocolo del estudio. En los estudios de no inferioridad que emplean el límite inferior de los IC de la diferencia de efectos entre los brazos de estudio para declarar la no inferioridad, la recomendación es que el límite propuesto sea lo más cercano al 0 (Committee for Medicinal Products for Human Use 2006). Si bien en RAVE el límite inferior se estableció a -20 puntos porcentuales para declarar la no inferioridad, si bien un valor no tan alejado del "0", el no disponerse de una justificación para establecer este corte por parte de los autores, limita la interpretabilidad de los resultados obtenidos en cuanto a la relevancia clínica que tendría la no inferioridad de la tecnología en estudio para la población de interés.


Para evaluar la inducción de la remisión completa de la enfermedad en pacientes con GPA o PAM, los autores del estudio emplearon el score BVAS/WG, que es un índice de actividad de la enfermedad específicamente validado para el estudio de pacientes con GPA, el que presenta una buena correlación con la evaluación global del médico sobre la actividad de




la enfermedad, es sensible a los cambios debido a la actividad de la enfermedad, alta confiabilidad Inter observador y es de fácil uso (Stone, Hoffman et al. 2001). Dado que, en un paciente con vasculitis, el progreso o mejora de la enfermedad se basa en el estudio y aparición de nuevos síntomas atribuibles a la enfermedad, los que pueden afectar en diferente grado el estado de salud de las personas con esta condición, el empleo de esta herramienta para la medición de la actividad de la enfermedad sería apropiado. De este modo, el estudio RAVE cumplió con designar un desenlace final adecuado y de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, siendo este un requisito para el desarrollo de estudios de no inferioridad. Se debe precisar que no existe una herramienta específica o una versión del BVAS específica como índice de actividad para pacientes con PAM, siendo que en la literatura se emplea el BVAS o BVAS/WG para esta población, lo que haría el empleo de esta herramienta apropiado para la población del estudio RAVE.





Los autores de RAVE, adicionalmente, evaluaron la superioridad de rituximab en comparación a la terapia con ciclofosfamida para la remisión de la enfermedad, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa que demostrar superioridad de la primera terapia. Este resultado indica que, no se puede declarar que la diferencia obtenida en la eficacia de la remisión entre rituximab y ciclofosfamida sea indicativo que el primero sea superior al segundo, lo que implicaría que sea, además, la terapia recomendable para esta población. En línea con estos resultados, las ETS de SMC y NICE especifican que el nicho terapéutico de esta tecnología radicaría, justamente, en un escenario en el cual los pacientes con GPA o PAM no sean tributarios de recibir terapia con ciclofosfamida debido a recaída a la terapia o intolerancia o contraindicación, siendo además que ambas agencias elaboradoras de ETS incluyeron en su evaluación de la evidencia al estudio RAVE. De esta forma, se puede señalar que, con lo reportado en RAVE, emplear rituximab para la inducción de la remisión de la enfermedad en pacientes con CPA o PAM es no peor que indicar ciclofosfamida (que es la terapia que se suele indicar para la remisión de la enfermedad en esta población).



Otros resultados observados en RAVE incluyen el no encontrarse diferencias en cuanto a la presentación de brotes graves o limitados de la enfermedad durante la terapia de remisión, esto indica que, aunque solo se demostró no inferioridad de rituximab + glucocorticoides comparada con la terapia de ciclofosfamida + glucocorticoides, los participantes de ambos grupos presentaron similar presencia de brotes de enfermedad, lo que indica que el efecto de la terapia en este grupo sería similar. Dado que cada recaída en un paciente con vasculitis ANCA-positiva puede asociarse a un incremento de riesgo sustancial de morbilidad iatrogénica, además de progresión por acumulación de eventos de la enfermedad (Robson, Doll et al. 2015), los resultados del estudio RAVE indicarían que el beneficio obtenido con la terapia de rituximab respecto a la ciclofosfamida sería, al menos, similar.



Otros desenlaces de importancia clínica para los pacientes con vasculitis como la discapacidad y calidad de vida, tampoco encontraron diferencias entre ambos brazos de estudio, lo que está en línea con lo anteriormente reportado, respecto a un beneficio aparentemente similar del empleo de glucocorticoides asociados a ciclofosfamida o rituximab en pacientes con GPA o PAM. La calidad de vida es una de las principales preocupaciones en el paciente con vasculitis, dada la esperable progresión de la enfermedad y el mayor riesgo de deterioro de la salud de la paciente con cada episodio de recaída de la enfermedad, habiéndose descrito que la calidad de vida en pacientes con vasculitis es peor que el de la población general, pero similar al de pacientes con otras afecciones de tipo crónicas (Carpenter, Thorpe et al. 2009, Basu, McClean et al. 2014). Dado que en RAVE se evaluó a rituximab como terapia para la inducción de la remisión de la enfermedad, y este periodo de tratamiento abarca seis meses, es esperable que no se detectaran diferencias entre ambos grupos de estudio respecto a la calidad de vida. La discapacidad del paciente con vasculitis afecta su esfera personal y laboral, siendo que debido a problemas de salud generados por la enfermedad, estos pacientes presentes dificultad en sus labores y perciban un menor ingreso económico, lo que puede afectar su esfera bio-psico-social (Carpenter, Thorpe et al. 2009). En la extensión a 18 meses del estudio RAVE, que evaluó a rituximab comparado con ciclofosfamida/azatioprina para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad, no se encontró diferencia en la discapacidad ni en la calidad de vida entre ambos brazos de estudio (Specks, Merkel et al. 2013), resultado que se condice con lo reportado en los seis meses del estudio RAVE, lo que indicaría que ambas terapias serían similares en estos desenlaces de interés clínico para el paciente con GPA o PAM.



En cuanto a la seguridad, ambos grupos (rituximab y ciclofosfamida) presentaron eventos adversos de grado ≥ 3 y eventos adversos serios, lo indicaría un perfil de seguridad similar el empleo de rituximab o ciclofosfamida durante la fase de terapia de remisión en pacientes con GPA o PAM. Una limitación del estudio RAVE, es que no reporta de manera independiente, los resultados sobre eventos adversos serios en ambos brazos de estudio. Sin embargo, dado el bajo número de muertes reportadas (una muerte en el grupo de rituximab y dos muertes en el de ciclofosfamida) y el corto tiempo que implica la terapia de inducción (seis meses) es esperable que el perfil de eventos adversos serios entre ambos grupos sea similar). El estudio de extensión de RAVE, que evaluó a 18 meses la eficacia y seguridad de rituximab comparada con ciclofosfamida/azatioprina para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad en pacientes que alcanzaron la remisión en completa de la enfermedad durante los seis meses del estudio RAVE, encuentra un perfil de seguridad similar entre ambos brazos de estudio, incluyendo el perfil de seguridad respecto a eventos adversos serios (Specks, Merkel et al. 2013). Esto último, reafirmaría lo reportado en RAVE respecto a la seguridad de rituximab comparada a la de ciclofosfamida para pacientes con GPA o PAM.

Respecto a las limitaciones del estudio, se debe señalar que los resultados encontrados sobre no inferioridad para el desenlace primario (en la comparación entre ambos brazos de estudio y para el subgrupo de pacientes con recaída a la enfermedad al momento de inicio del estudio) no reportaron los IC si no únicamente el valor p. Dado que el punto de corte establecido para determinar no inferioridad propuesto por los autores para este estudio radica en esperar que el límite inferior del IC 95% del valor media la diferencia en las tasas de recaída entre ambos grupos sea mayor a -20%, lo idóneo es que los autores hubieran reportado los valores del intervalo de confianza, lo que hubiera aportado una mayor certeza sobre los resultados expuestos en el documento. Adicionalmente, en el documento no se reporta el número de pacientes con refractariedad al inicio del estudio, ni indica que tratamientos recibieron. Dado que la población de interés del dictamen incluye pacientes con refractariedad a la terapia con ciclofosfamida, esta debilidad en el reporte de los resultados limita la interpretabilidad de los resultados para nuestra población de interés.



V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión sobre la mejor evidencia disponible hasta la actualidad (mayo 2019) sobre la eficacia y seguridad de rituximab para la inducción de la remisión de la enfermedad en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica no tributarios de tratamiento con ciclofosfamida. Como resultado de la búsqueda, se encontró cinco documentos o publicaciones: Tras una búsqueda sistemática de literatura publicada hasta mayo del 2019, se logró identificar cinco documentos: dos GPC elaboradas por EULAR/ERA-EDTA y Harigai et al.; dos ETS realizadas por Scottish Medicines Consortium (SMC) y National Institute for Health and Care Excellence (NICE); y un único ECA denominado RAVE, siendo este estudio el único ECA encontrado como evidencia indirecta para la evaluación de la pregunta PICO del presente dictamen. El estudio RAVE fue, de igual forma empleado por las instituciones elaboradoras de GPC y ETS para realizar sus recomendaciones.

En cuanto a las GPC, las guías de EULAR/ERA-EDTA y Harigai et al., señalan que los esquemas de glucocorticoides asociados a ciclofosfamida o rituximab son efectivos para inducir la remisión de la enfermedad en pacientes con vasculitis ANCA-positivas. La GPC de EULAR/ERA-EDTA señala que, en caso de recaídas graves de la enfermedad, los pacientes puedan recibir terapia de glucocorticoides asociada a ciclofosfamida o rituximab. Específicamente para la población de interés (paciente no tributario de terapia con ciclofosfamida), señala que en estos pacientes se recomienda el empleo de terapia con rituximab + glucocorticoides. La GPC de Harigai et al., señala que la terapia recomendable para la inducción de la remisión de la enfermedad es el esquema de ciclofosfamida más glucocorticoides, siendo el esquema de rituximab + glucocorticoides un esquema alternativo, que, de emplearse, requiere monitoreo por médico especialista en un centro de alta complejidad. La GPC de Harigai et al., no establece una recomendación específica para pacientes con GPA o PAM no tributarios de terapia con ciclofosfamida.


Con respecto a las ETS de SMC y NICE, estas realizaron la evaluación de rituximab, empleando como parte de la evidencia al estudio RAVE para la comparación de rituximab con ciclofosfamida. SMC señala que el uso de rituximab en combinación con glucocorticoides sería dable para la inducción de la remisión en pacientes adultos con GPA o PAM que han recaído después del tratamiento con ciclofosfamida o que son intolerantes o no pueden recibir ciclofosfamida. Por su parte, NICE recomienda el uso de rituximab para inducir la remisión en adultos con vasculitis asociada a ANCA (GPA severa o PAM), en el escenario que un tratamiento adicional con ciclofosfamida superaría la dosis máxima acumulable de ciclofosfamida, o la ciclofosfamida está contraindicada o no es tolerada, o la persona desea preservar fertilidad, o la enfermedad ha permanecido activa o a progresado

a pesar de un curso de ciclofosfamida de tres a seis meses, o la persona tiene una lesión maligna uroepitelial.



Se incluyó al estudio RAVE, ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble dummy (doble simulación), de grupos paralelos, como evidencia indirecta para el presente dictamen. En el estudio RAVE, tuvo como objetivo medir si la eficacia de rituximab + glucocorticoides era no inferior o superior que la terapia con ciclofosfamida + glucocorticoides en la remisión de la enfermedad en pacientes con GPA o PAM. Dado que el estudio RAVE no estuvo enfocado en la población de interés del presente dictamen (pacientes no tributarios de terapia con ciclofosfamida dada por refractariedad o contraindicación), es incluido en el cuerpo de evidencia de este documento como una evidencia indirecta.

Sobre los resultados del estudio RAVE, el grupo de rituximab presentó una mayor proporción de pacientes que alcanzaron la remisión completa de la enfermedad a los seis meses del inicio del estudio en comparación con el grupo de ciclofosfamida, siendo que este resultado demostró no inferioridad respecto a la eficacia de la terapia con ciclofosfamida más glucocorticoides. El grupo de pacientes que habían presentado recaída previa al inicio de estudio presentó una mayor remisión de la enfermedad en el brazo de rituximab en comparación al de ciclofosfamida. Los resultados del estudio RAVE no pudieron demostrar superioridad de rituximab + glucocorticoides en comparación con ciclofosfamida + glucocorticoides en su eficacia para inducir la remisión completa de la enfermedad en pacientes con GPA y PAM. En cuanto a la discapacidad y calidad de vida, no se encontró diferencias entre ambos brazos de estudio. En cuanto a la seguridad, no se encontró diferencias en cuanto a la presencia de eventos adversos de grado 3 o más o de eventos adversos serios.

Entre las limitaciones del estudio RAVE se debe precisar en primer lugar que no fue diseñado para la población de interés (paciente no tributario de terapia con ciclofosfamida dada por refractariedad o por contraindicación) si no para una población más general (pacientes no previamente tratados o que han presentado refractariedad). Por ello, la evidencia que aporta este estudio para la pregunta PICO de interés es de tipo indirecta. Por otro lado, si bien en el estudio RAVE se cumple que el margen de no inferioridad se estableció previamente al desarrollo del estudio (situación requerida en los estudios de no inferioridad), el límite inferior del IC al 95%, establecido a -20 puntos porcentuales para declarar la no inferioridad, no cuenta con una justificación por parte de los autores del estudio, limitando la interpretabilidad de la relevancia clínica de los resultados del estudio RAVE. Adicionalmente, dado que el punto de corte establecido para determinar declarar no inferioridad propuesto por los autores para este estudio emplea el límite inferior del IC 95% de la diferencia media de las tasas de recaída entre ambos grupos, lo esperable es que los






autores hubieran reportado los valores del intervalo de confianza. Sin embargo, en el reporte del estudio RAVE, únicamente los autores reportaron el valor p indicándose la no inferioridad. El haberse dispuesto del IC al 95% hubiera aportado una mayor certeza sobre los resultados expuestos sobre el estudio RAVE. Finalmente, en el documento no se reporta el número de pacientes con refractariedad al inicio del estudio, ni indica que tratamientos recibieron. Siendo que la población de interés del dictamen incluye pacientes con refractariedad a la terapia con ciclofosfamida, esta debilidad en el reporte de los resultados limita la interpretabilidad de los resultados para la población de interés de la presente evaluación.



En un sistema sanitario público y de recursos limitados como el de EsSalud, se debe de disponer de evidencia que una tecnología a incluirse como alternativa terapéutica demuestre beneficios comparada con las tecnologías actualmente disponibles en el petitorio farmacológico institucional. En el caso del presente dictamen se propone el empleo de una tecnología (rituximab) para la inducción de la remisión de una enfermedad en la cual la terapia a indicar (ciclofosfamida) ya no es alternativa, siendo que la evidencia disponible encuentra que el empleo de rituximab no sería inferior al empleo de ciclofosfamida para inducir la remisión completa de la enfermedad en pacientes con GPA y PAM. En la revisión de la evidencia sobre esta condición se encuentra que, tanto la GPC de EULAR/ERA-EDTA y las ETS de SMC y NICE señalan que en caso de que un paciente no pueda recibir la terapia con ciclofosfamida + glucocorticoides, la terapia de rituximab + glucocorticoides sería una alternativa recomendable a emplear, siendo que las agencias elaboradoras de ETS señalan que, bajo el escenario de paciente no tributario de ciclofosfamida, el empleo de rituximab es un alternativa a emplear. En EsSalud, no se dispone de una alternativa terapéutica para pacientes con GPA o PAM no tributarios de ciclofosfamida para la inducción de la remisión de la enfermedad, existiendo un vacío terapéutico. Esto último va en línea con lo señalado por el médico especialista, el que refiere que, para el sistema sanitario de EsSalud, un paciente que no sea tributario de recibir ciclofosfamida para la inducción de la remisión de la enfermedad carecería de una alternativa terapéutica para su condición de salud. El especialista, adicionalmente, señala que se cuenta con experiencia en el uso de esta tecnología en la institución.

Así, la evidencia disponible a la actualidad, proveniente únicamente del estudio RAVE, indica que la terapia con rituximab + glucocorticoides no es inferior a la de ciclofosfamida + glucocorticoides para la remisión completa de la enfermedad en pacientes con GPA y PAM, con un perfil similar de seguridad.

VI. CONCLUSIONES

- 
- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad sobre la eficacia y seguridad de rituximab más glucocorticoides en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica no tributarios de tratamiento con ciclofosfamida.
 - Las GPC de EULAR/ERA-EDTA y Harigai et al., indican que las terapias de glucocorticoides más ciclofosfamida o rituximab son alternativas para el paciente con vasculitis ANCA-positiva. La GPC de EULAR/ERA-EDTA, brinda como recomendación específica para la población con refractariedad a ciclofosfamida cambiar la terapia a rituximab, no dando una recomendación para el paciente con contraindicación de uso de ciclofosfamida. La GPC realizada por Harigai et al., no brinda una recomendación específica para la población de interés.
- 
- Sobre las ETS de SMC y NICE, se señala que el empleo de rituximab es útil para inducir la remisión en paciente con vasculitis ANCA-positivas. SMC señala que no hay evidencia para recomendar el uso rutinario de rituximab en los regímenes de inducción o mantenimiento en pacientes con GPA o PAM, siendo que puede considerarse como alternativa para el tratamiento de la vasculitis refractaria o para el tratamiento de la vasculitis cuando los agentes convencionales están contraindicados (ciclofosfamida). Bajo la evidencia encontrada, NICE recomienda el uso de rituximab para inducir la remisión en adultos con vasculitis ANCA-positivas sólo si un tratamiento adicional con ciclofosfamida superaría la dosis máxima acumulable de ciclofosfamida, o la ciclofosfamida está contraindicada o no es tolerada, la persona desea preservar fertilidad, o la enfermedad ha permanecido activa o ha progresado a pesar de un curso de ciclofosfamida de tres a seis meses, o la persona tiene una lesión maligna uroepitelial.
- 
- Como evidencia de ensayos clínicos se incluyó al estudio RAVE, un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble dummy (doble simulación), de grupos paralelos, que tuvo como objetivo comparar que el tratamiento con rituximab más glucocorticoides fuera no inferior o fuera superior al tratamiento con ciclofosfamida diaria más glucocorticoides para la inducción de remisión y permitiría la interrupción de la prednisona a los seis meses de tratamiento en pacientes con vasculitis ANCA positivas de tipo GPA y PAM. La no inferioridad fue evaluada comparando el límite inferior del intervalo de confianza del 95,1% para la diferencia media de tratamiento a -20 puntos porcentuales. El estudio RAVE se incluyó como evidencia indirecta dado que el ensayo no fue desarrollado para evaluar

específicamente la tecnología en la población de la pregunta PICO planteada para esta evaluación (paciente no tributario de terapia con ciclofosfamida).

- Como hallazgos, se encontró una diferencia de 11 puntos porcentuales en el desenlace primario de interés (remisión completa de la enfermedad, definido por BVAS/WG de 0 y la finalización exitosa de la reducción de la prednisona a los seis meses), siendo que esta diferencia cumplió con ser estadísticamente significativa para demostrar no inferioridad ($p < 0.001$) en el grupo de rituximab en comparación con el de ciclofosfamida. No se demostró superioridad de rituximab en comparación a ciclofosfamida para la remisión completa de la enfermedad. Para el grupo de pacientes que había presentado recaída previa al ingreso al estudio, se encontró una mayor proporción de pacientes con remisión completa en comparación al grupo de ciclofosfamida. No se encontró diferencias en la discapacidad o calidad de vida entre ambos brazos de estudio. En cuanto a la seguridad, no se encontró diferencias entre los grupos de estudio en la presencia de eventos grado ≥ 3 o adversos serios. Existen limitaciones para la interpretabilidad de los resultados del estudio RAVE, como una falta de justificación del punto de corte para declarar no inferioridad (limitando la interpretabilidad de la relevancia clínica de los resultados del estudio RAVE) y el no reporte del límite inferior del IC al 95% para el desenlace final del estudio y únicamente reportándose el valor p , siendo este valor el empleado por los autores para declarar no inferioridad.
- De esta forma, con la evidencia disponible del único ensayo (estudio RAVE), se tiene que la eficacia y seguridad de rituximab más glucocorticoides es no inferior a la terapia con ciclofosfamida + glucocorticoides en pacientes con GPA o PAM. Adicionalmente, existiría un beneficio de brindar terapia con rituximab en los pacientes con refractariedad previa a la terapia con ciclofosfamida. Las agencias SMC y NICE señalan que el nicho terapéutico de rituximab estaría en pacientes que presentan recaída, intolerancia o contraindicación a la inducción de la remisión con ciclofosfamida. En EsSalud, no se dispone de una alternativa terapéutica para pacientes con GPA o PAM no tributarios de ciclofosfamida para la inducción de la remisión de la enfermedad, existiendo un vacío terapéutico, y que la institución cuenta con experiencia para el uso de rituximab en otras condiciones clínicas.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI aprueba el uso de rituximab para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica no tributarios de tratamiento con ciclofosfamida, según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 038-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB PARA LA INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES ADULTOS CON
GRANULOMATOSIS CON POLIANGÉITIS O POLIANGÉITIS MICROSCÓPICA NO TRIBUTARIOS DE TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA

publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizar el producto farmacológico rituximab, los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información

- Remisión completa
- BVAS/WG
- Índice de daño de la vasculitis (VDI, vasculitis damage index)
- Mortalidad por cualquier causa
- Eventos adversos



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(2002). "Design of the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET)." Control Clin Trials **23**(4): 450-468.

Basu, N., et al. (2014). "The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis." Ann Rheum Dis **73**(1): 207-211.

Berden, A., et al. (2012). "Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis." Bmj **344**: e26.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2015). "Rituximab for Granulomatosis with Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis: A Review of the Clinical and Cost-effectiveness." from <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2015/RC0631%20Rituximab%20for%20GPA%20or%20MPA%20Final.pdf>.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2017). "Rituximab for Granulomatosis with Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis: A Review of the Clinical effectiveness, Costeffectiveness, and Guidelines." from <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0882%20Rituximab%20Final.pdf>.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2018). "Rituximab Maintenance Therapy for the Management of Granulomatosis with Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines." from <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RC1003%20Rituximab%20PGA%20MPA%20Final.pdf>.

Carpenter, D. M., et al. (2009). "Health-related quality of life for patients with vasculitis and their spouses." Arthritis Rheum **61**(2): 259-265.

Committee for Medicinal Products for Human Use (2006). "Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) guideline on the choice of the non-inferiority margin." Statistics in medicine **25**(10): 1628.

D'Agostino Sr, R. B., et al. (2003). "Non-inferiority trials: design concepts and issues—the encounters of academic consultants in statistics." Statistics in medicine **22**(2): 169-186.

Dirección General de Medicamentos, I., y Drogas , (2019). "Registro Sanitario." from <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dougados, M., et al. (2004). "EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees." Ann Rheum Dis **63**(9): 1172-1176.

European Medicines Agency (2016). "ANEXO I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO." from https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf.

Finkelman, J. D., et al. (2007). "ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis." The American journal of medicine **120**(7): 643. e649-643. e614.

Food and Drug Administration (2018). "Rituxan." from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103705s5450lbl.pdf.

Greco, A., et al. (2015). "Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches." Autoimmun Rev **14**(9): 837-844.

Guillevin, L., et al. (1999). "Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients." Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology **42**(3): 421-430.

Harigai, M., et al. (2019). "2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis." Modern rheumatology **29**(1): 20-30.

Hoffman, G. S., et al. (1992). "Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients." Ann Intern Med **116**(6): 488-498.

Ministerio de Salud (2017). "INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE. Condición de Salud: Vasculitis." from <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/vasculitis-OK.pdf>.

National Cancer Institute (2006). "Common terminology criteria for adverse events."

National Institute for Health and Care Excellence (2014). "Rituximab in combination with glucocorticoids for treating antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis." from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta308/documents/vasculitis-antineutrophil-cytoplasmic-antibody-associated-rituximab-with-glucocorticoids-final-appraisal-determination-document2>.

PORTER, R. T. (1995). "Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference." Radiology **194**(3): 750-750.

Reinhold-Keller, E., et al. (2000). "An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients." Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology **43**(5): 1021-1032.

Robson, J., et al. (2015). "Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials." Ann Rheum Dis **74**(1): 177-184.

Schilder, A. M. (2010). "Wegener's Granulomatosis vasculitis and granuloma." Autoimmun Rev **9**(7): 483-487.

Scottish Medicines Consortium (2013). "rituximab 100mg, 500mg solution for infusion (MabThera®) SMC No. (894/13) ". from

https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2248/rituximab_mabthera_final_august_2013_amended_300813_for_website.pdf.

Silva-Fernández, L., et al. (2014). Biological therapy for systemic vasculitis: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier.

Specks, U., et al. (2013). "Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis." *New England Journal of Medicine* **369**(5): 417-427.

Stone, J. H. (2003). "Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial." *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **48**(8): 2299-2309.

Stone, J. H., et al. (2001). "A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score." *Arthritis & Rheumatism* **44**(4): 912-920.

Stone, J. H., et al. (2001). "A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS)." *Arthritis Rheum* **44**(4): 912-920.

Stone, J. H., et al. (2010). "Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis." *New England Journal of Medicine* **363**(3): 221-232.

Villiger, P. M. and L. Guillevin (2010). "Microscopic polyangiitis: Clinical presentation." *Autoimmun Rev* **9**(12): 812-819.

Weeda, L. W., Jr. and S. A. Coffey (2008). "Wegener's granulomatosis." *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* **20**(4): 643-649.


Yates, M. and R. Watts (2017). "ANCA-associated vasculitis." *Clin Med (Lond)* **17**(1): 60-64.

Yates, M., et al. (2016). "EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis." *Ann Rheum Dis* **75**(9): 1583-1594.

IX. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

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

 <p>Diagnóstico/ condición de salud</p>	Pacientes adultos con diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica no tributarios de tratamiento con ciclofosfamida
<p>Grupo etario</p>	Mayores de 18 años
<p>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</p>	9 meses
<p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica 2. Recaída, refractariedad o contraindicación a la terapia con ciclofosfamida
<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</p>	Pruebas confirmatorias de enfermedad concomitante que contraindique el empleo de ciclofosfamida.
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Remisión completa - BVAS/WG - Índice de daño de la vasculitis (VDI, vasculitis damage index) - Mortalidad por cualquier causa - Eventos adversos
<p>Criterios para la suspensión del medicamento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> a. Intolerancia, reacción alérgica, sospecha de reacción adversa seria. b. Falta de eficacia. c. Negativa de uso por parte del paciente.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de reumatología.

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Estrategias de búsqueda

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 29 de mayo 2019		Resultado
Estrategia	#1	"Rituximab"[MeSH] OR "Rituximab"[tiab] OR "Mabthera"[tiab] OR "IDEC-C2B8"[tiab] OR "IDEC C2B"[tiab] OR "GP2013"[tiab] OR "Rituxan"[tiab]	21211
	#2	"Granulomatosis with Polyangiitis"[MeSH] OR "Microscopic Polyangiitis"[MeSH] OR "Granulomatosis with Polyangiitis"[tiab] OR "Microscopic Polyangiitis"[tiab] OR "Wegener Granulomatosis"[tiab] OR "Wegener's Granulomatosis"[tiab]	9296
	#3	#1 AND #2	479

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 29 de mayo de 2019		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	953
	#2	"Rituximab" OR "Mabthera" OR "IDEC C2B" OR "GP2013" OR "Rituxan"	4372
	#3	#1 OR #2	4372
	#4	MeSH descriptor: [Microscopic Polyangiitis] explode all trees	28
	#5	MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees	64
	#6	"Granulomatosis with Polyangiitis" OR "Microscopic Polyangiitis" OR "Wegener Granulomatosis" OR "Wegener's Granulomatosis"	374
	#7	#4 AND #5 AND #6	374
	#8	#3 AND #7	118

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/es/) Fecha de búsqueda: 29 de mayo de 2018		Resultado
Estrategia	#1	tw:("Rituximab" OR "Rituximab" OR "Mabthera" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B" OR "GP2013" OR "Rituxan")	5614
	#2	tw:("Granulomatosis with Polyangiitis" OR "Microscopic Polyangiitis" OR "Wegener Granulomatosis" OR "Wegener's Granulomatosis")	373
	#3	#1 AND #2	8