

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL TRATAMIENTO CON  
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA ARTRITIS  
REUMATOIDE REFRACTARIA A MEDICAMENTOS  
CONVENCIONALES EN UNA COHORTE COLOMBIANA**

**Alcibiades Calderón Zapata**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia  
Bogotá, D.C. Colombia  
2021



# **EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA A MEDICAMENTOS CONVENCIONALES EN UNA COHORTE COLOMBIANA**

**Alcibiades Calderón Zapata**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Ciencias - Farmacología**

Director:

PhD(c) en Ingeniería Alexander Moreno Calderón

Codirector:

PhD. Ciencias Farmacéuticas Jorge Díaz Rojas

Línea de Investigación:

Farmacoeconomía

Grupo de Investigación:

Evaluación Económica de Tecnología en Salud

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, D.C. Colombia

2021



*Para mi esposa e hija.*



## Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Alcibiades Calderón Zapata

Fecha 10/02/2021





## **Agradecimientos**

Agradezco a la Universidad Nacional de Colombia, por brindarme la oportunidad de crecer. A Alexander Moreno, Jorge Augusto Díaz, Oswaldo Sánchez, Daniel Torres, Diana Arias, por el apoyo brindado durante la ejecución de este trabajo. Agradezco a Audifarma S.A y a la IPS Especializada por sus aportes en la información suministrada para la realización de este trabajo.



## Resumen

La artritis reumatoide refractaria a fármacos modificadores de la enfermedad convencionales genera un gasto elevado en el sistema de salud, debido a que es necesario utilizar medicamentos biológicos para su tratamiento. Actualmente en el Colombia no existe una recomendación clara de cual terapia biológica iniciar. *Objetivo:* Evaluar la relación de costo efectividad de los medicamentos modificadores de la enfermedad biológicos para el tratamiento de artritis reumatoide refractaria a terapias convencionales en el contexto colombiano. *Metodología:* Se realizó un análisis de costo efectividad basado en un modelo de árbol de decisiones, derivado de una cohorte retrospectiva de pacientes mayor de edad atendida en una red de atención ambulatoria colombiano, bajo la perspectiva del sistema de salud. Adicionalmente se desarrolló un análisis de impacto presupuestal, para la estimación de los ahorros percibidos al usar las alternativas más eficientes. *Resultados:* No se mostró diferencias estadísticamente significativas entre las alternativas en la medición de efectividad medida como alcance de metas (Test de Fisher,  $p= 0,209$ ). La frontera de eficiencia se conformó por rituximab, etanercept y certolizumab pegol. Se obtuvo una relación de costo efectividad incremental entre etanercept y rituximab de \$24`081.881. El análisis de costo efectividad mostró que etanercept es la opción costo efectividad, sin embargo, en el análisis de minimización de costos, rituximab resultó la opción más económica, la cual puede generar ahorros económicos en el sistema de salud colombiano alrededor del 3.2% durante el primer año de implementación. Los resultados no son generalizables para el contexto general colombiano.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, terapia biológica, costo efectividad, impacto presupuestal.



## Abstract

Rheumatoid arthritis refractory to conventional disease modifying drugs generates a high cost in the health system, because it is necessary to use biological drugs for its treatment. Currently in the country there is no clear recommendation on which biological therapy to initiate. Objective: To evaluate the cost-effectiveness of biological disease modifying drugs for the treatment of rheumatoid arthritis refractory to conventional therapies in the Colombian context. Methodology: A cost-effectiveness analysis was carried out based on a decision tree model, derived from a retrospective cohort of elderly patients treated in a Colombian ambulatory care network, from the perspective of the health system. In addition, a budget impact analysis was developed to estimate the income received by using the most efficient alternatives. Results: No statistically significant differences were shown between the alternatives in the measurement of effectiveness measured as reaching goals (Fisher's test,  $p = 0.209$ ). The efficiency frontier was formed by rituximab, etanercept, and certolizumab pegol, and an incremental cost-effectiveness relationship between etanercept and rituximab of \$ 24'081,881 was obtained. The cost effectiveness analysis showed that etanercept is the cost effectiveness option, however, in the cost minimization analysis, rituximab was the most economical option, which can generate economic savings in the Colombian health system of around 3.2% during the period. first year of implementation. The results are not generalizable to the general Colombian context.

**Keywords: Rheumatoid arthritis, biologic medications, cost-effectiveness, budget impact.**



# Contenido

<b>1. Conceptos Generales.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Introducción a la artritis reumatoide .....</b>	<b>5</b>
1.1.1 Definición y frecuencia de artritis reumatoide refractaria .....	5
1.1.2 Presentación clínica de la artritis reumatoide .....	6
1.1.3 Seguimiento de la enfermedad reumática .....	7
1.1.4 Objetivo terapéutico y pronóstico .....	8
<b>1.2 Tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide refractaria .....</b>	<b>8</b>
1.2.1 Fármacos modificadores de la enfermedad convencionales.....	9
1.2.2 Fármacos modificadores de la enfermedad de origen biotecnológico .....	9
1.2.3 Fármacos modificadores de la enfermedad: Nuevas tecnologías .....	10
1.2.4 Seguridad en el tratamiento .....	10
<b>1.3 Impacto económico de la artritis reumatoide.....</b>	<b>11</b>
<b>1.4 Farmacoeconomía aspectos básicos.....</b>	<b>11</b>
1.4.1 Análisis de costo efectividad.....	13
1.4.2 Impacto presupuestal.....	14
1.4.3 Modelización aplicada en evaluación económica y salud .....	15
<b>2. Metodología .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Evaluación de costo efectividad .....</b>	<b>18</b>
2.1.1 Población de estudio.....	18
2.1.2 Desarrollo del estudio .....	18
2.1.3 Evaluación económica.....	19
2.1.3.1 Población .....	19
2.1.3.2 Criterios de inclusión .....	19
2.1.3.3 Criterios de exclusión .....	20
2.1.3.4 Perspectiva de la evaluación .....	20
2.1.3.5 Horizonte temporal .....	20
2.1.3.6 Intervenciones .....	20
2.1.3.7 Datos clínicos .....	21
2.1.3.8 Medidas de resultado en salud.....	21
2.1.3.1 Estimación de costos .....	21
2.1.3.1 Disponibilidad a pagar.....	23
2.1.3.2 Modelación.....	23
2.1.3.3 Supuestos .....	24
2.1.3.4 Análisis de resultados .....	24
2.1.3.5 Análisis de Sensibilidad .....	25
<b>2.2 Análisis de impacto presupuestal.....</b>	<b>25</b>
2.2.1 Población .....	25

2.2.2	Tratamiento y recursos.....	26
2.2.3	Estimación de los valores agregados .....	26
2.2.4	Estimación del impacto presupuestal.....	26
2.2.5	Análisis de Sensibilidad del impacto presupuestal .....	27
<b>3.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Evaluación de costo efectividad.....</b>	<b>29</b>
3.1.1	Población de Estudio.....	29
3.1.2	Características sociodemográficas.....	30
3.1.3	Características clínicas .....	31
3.1.4	Estimación del tiempo de evaluación de efectividad .....	33
3.1.5	Patrón de prescripción de inicio de terapia con FARMES biológicos .....	34
3.1.6	Efectividad clínica de los medicamentos FARME biológicos .....	35
3.1.7	Efectos adversos serios a medicamentos .....	36
3.1.8	Costos .....	36
3.1.9	Disponibilidad a pagar.....	38
3.1.10	Modelamiento.....	39
3.1.11	Costo efectividad .....	40
3.1.12	Análisis de Sensibilidad.....	42
3.1.12.1	Análisis certolizumab pegol versus etanercept.....	42
3.1.12.2	Análisis etanercept versus rituximab .....	44
3.1.13	Minimización de costos .....	46
<b>3.2</b>	<b>Análisis de Impacto presupuestal .....</b>	<b>47</b>
<b>4.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>51</b>
<b>5.</b>	<b>Conclusiones y recomendaciones.....</b>	<b>55</b>
<b>5.1</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>55</b>
<b>5.2</b>	<b>Recomendaciones .....</b>	<b>56</b>



## Lista de tablas

	<i>Pág.</i>
<b>Tabla 1</b> Medicamentos de origen biotecnológico.....	10
<b>Tabla 2</b> Resumen de la descripción de la cohorte evaluada.....	29
<b>Tabla 3</b> Frecuencia y proporción de medicamentos usados en la cohorte como primera línea. ....	33
<b>Tabla 4</b> Tiempo de seguimiento y rango de dispersión de las medidas para los periodos de 6 y 12 meses.....	34
<b>Tabla 5</b> Media de DAS 28 Previo al inicio de la Terapia FARME biológica.....	35
<b>Tabla 6</b> Media de DAS 28 al sexto mes de tratamiento y efectividad entendida como la probabilidad de llegar a meta terapéutica a las 6 meses .....	36
<b>Tabla 7</b> Frecuencia de eventos adversos serios detectados en los pacientes de la cohorte.....	37
<b>Tabla 8</b> Eventos generadores de costo diferenciales para cada alternativa analizada (Durante 6 meses).....	37
<b>Tabla 9</b> Costo unitario de los eventos generadores de costo para cada una de las alternativas.....	38
<b>Tabla 10</b> Eventos generadores de costo, costos unitarios, y costo total por evento de reacción adversa seria (infección respiratoria severa) .....	38
<b>Tabla 11</b> Costo máximo cálculo de los tratamientos semestrales .....	39
<b>Tabla 12</b> Variables de efectividad, seguridad y costos incluidos dentro del modelo de árbol de decisiones .....	41
<b>Tabla 13</b> Costo efectividad incremental de la frontera de eficiencia .....	42
<b>Tabla 14</b> Costo semestral por alternativa evaluada.....	47
<b>Tabla 15</b> Parámetro de análisis del impacto presupuestal nivel país.....	47
<b>Tabla 16</b> Escenarios del análisis de impacto presupuestal, descripción de las alternativas .....	48
<b>Tabla 17</b> Impacto presupuestal de las alternativas más económicas para el contexto colombiano.....	49

## Lista de Figuras

	Pág.
<b>Figura 1</b> Tipos de evaluación económica aplicados en salud (31). .....	12
<b>Figura 2</b> Fórmula usada para el cálculo de la razón de costo efectividad incremental. ..	14
<b>Figura 3</b> Resumen del proceso metodológico desarrollado durante el trabajo .....	17
<b>Figura 4</b> Modelo de árbol de decisión usado para la evaluación económica.....	24
<b>Figura 5</b> Frecuencia por rangos de edad y diagrama de cajas y bigotes que muestra su distribución. ....	30
<b>Figura 6</b> Frecuencia y distribución por género de la cohorte.....	30
<b>Figura 7</b> Frecuencia y distribución de la cohorte por ciudad de atención. ....	31
<b>Figura 8</b> Frecuencia y distribución de tabaquismo en la cohorte.....	31
<b>Figura 9</b> Frecuencia y proporciones de la variable toma del Factor reumatoide en la cohorte. ....	32
<b>Figura 10</b> Frecuencia y proporciones de la variable toma de Anti-CCP en la cohorte. ....	32
<b>Figura 12</b> Frecuencia por rangos del tiempo transcurrido en años desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia con medicamentos biológicos.....	33
<b>Figura 13</b> Diagrama de calor del seguimiento de la variable DAS 28 de los pacientes de la cohorte. ....	34
<b>Figura 14</b> Modelo de árbol de decisiones utilizado para la evaluación económica.....	40
<b>Figura 15</b> Plano de Costo Efectividad.....	42
<b>Figura 16</b> Análisis de sensibilidad determinístico (Certolizumab vs Etanercept) .....	43
<b>Figura 17</b> Plano de Costo -Efectividad Incremental. Simulación de Montecarlo. Certolizumab pegol (Alternativa) vs Etanercept (Comparador) .....	43
<b>Figura 18</b> Análisis determinístico de las alternativas Etanercept y Rituximab .....	44
<b>Figura 19</b> Plano de Costo -Efectividad Incremental. Simulación de Montecarlo. Etanercept (Alternativa) vs Rituximab (Comparador).....	45
<b>Figura 20</b> Costo efectividad por disponibilidad a pagar.....	46
<b>Figura 21</b> Rango de costo de tratamiento semestral por alternativa .....	47
<b>Figura 22</b> Análisis de sensibilidad determinístico del impacto presupuestal.....	49

# Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que causa dolor, hinchazón y rigidez en las articulaciones, y puede causar daño articular grave, pérdida de la función y discapacidad. La enfermedad puede durar de meses a toda la vida, y los síntomas pueden mejorar y empeorar con el tiempo (1). Se encuentra asociada a una alta morbilidad, y los pacientes requieren a menudo tratamientos de por vida, por lo que es una enfermedad que puede generar un impacto social y económico importante (2).

En el mundo, se estima que la artritis reumatoide tiene una prevalencia entre 0,5 y 1,0% (3). Para 2016, el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo estimó que la prevalencia de artritis reumatoide es de 0,5% para el país. Para ese mismo año, la edad media de los pacientes con AR diagnosticada fue de 57 años y tuvo una proporción de mujeres del 85% (4).

La artritis reumatoide tiene efectos importantes en la calidad de vida del paciente, y ha sido un factor que he venido cobrando una gran relevancia para la investigación y la toma de decisiones sobre los tratamientos a utilizar (5). Adicionalmente, debido a la afectación funcional física, tiene impacto en la productividad laboral (6). Por lo que desde el punto de vista económico la sociedad debe asumir costos directos para el manejo de la patología y costos indirectos debido a la incapacidad para trabajar y participar en actividades habituales (6).

El tratamiento de la artritis tiene un enfoque múltiple, bajo medidas no farmacológicas y farmacológicas y tiene como finalidad mejorar y mantener el estado funcional de las articulaciones, prevenir o detener el avance de la enfermedad, disminuir el dolor y mejorar la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Sin embargo, no es posible alcanzar estos objetivos en algunos pacientes (7).

Se estima que entre 5 y el 20% de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, no presenta respuesta adecuada los tratamientos convencionales, por lo que son un grupo de candidatos al tratamiento con medicamentos biológicos. A esta condición suele conocerse como artritis reumatoide en estado refractario a terapias convencionales (ARR) (8).

Para el manejo de la ARR con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs), se recomienda ampliamente el uso de terapias FARMEs biológicas o las terapias target. Entre las terapias FARMEs biológicas en el país se encuentran disponibles los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa como infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol. Adicionalmente tocilizumab, rituximab y abatacept con diferentes blancos terapéuticos. Entre las terapias target se encuentran el tofacitinib y baricitinib. Estas alternativas suelen combinarse terapias farmacológicas FARME y corticoides y el seguimiento de medidas no farmacológicas como la terapia ocupacional y fisioterapia con el objetivo de mantener la movilidad de las articulaciones (7).

El paradigma actual del manejo de la ARR, es similar a las etapas iniciales de la enfermedad, el cual consiste en alcanzar las metas terapéuticas, reduciendo la actividad de la enfermedad a su mínima expresión, e incluso a la remisión completa (9).

Debido a la introducción de los FARMEs biológicos en la terapéutica en AR, los costos directos de tratamiento han aumentado de forma significativa (10), por ejemplo, se estima que en Estados Unidos luego de la inclusión de las alternativas de FARMEs biológicos, el costo anual de tratamiento de un paciente se encuentra entre los 10 a 20 mil dólares, lo que representa un gasto 3 veces mayor, con respecto al tratamiento con terapias FARME convencionales (6), por lo que se hace necesario evaluar las mejores alternativas que tengan el menor impacto económico posible, en especial en aquellos pacientes que no han tenido una respuesta óptima a las terapias convencionales. Esta necesidad es debida a la limitación de los recursos disponibles en el sistema de salud Colombiano, en el cual debe velar por la optimización de los recursos (11,12).

A nivel mundial, se han desarrollado algunas evaluaciones económicas sobre el tratamiento de ARR, de las cuales se destaca la realizada por el instituto de evaluación de tecnologías en Salud del Reino Unido (13), la cual encontró que al realizar la evaluación con los criterios ACR, la alternativa con más probabilidad de ser más costo efectiva fue la

combinación entre infliximab con metotrexato. Sin embargo, bajo los criterios de evaluación EULAR, las combinaciones de etanercept con metotrexato y tocilizumab con metotrexato, eran las alternativas con mayor probabilidad de ser costo efectivas en el escenario de tener falla al tratamiento a las terapias convencionales con FARMES (13). Bajo el mismo escenario clínico, Hidalgo et al, evaluaron la opción más costo efectiva para España entre los Anti TNF, y su resultado fue que para este país, la mejor alternativa era certolizumab pegol (14).

En Colombia, esta situación no ha sido ajena al tema, por lo que se han realizado diferentes evaluaciones sobre el uso de medicamentos biológicos en pacientes con pobres respuestas a las terapias convencionales, entre las que destacan, las realizadas en el 2011 por Quintana et al. Sobre los antagonistas de factor de necrosis tumoral(15), en el 2014 por el grupo formulador de la guía de práctica clínica para Colombia la cual no evaluó de forma independiente las alternativas (FARMES convencionales vs FARMES biológicos) (16), del mismo año la realizada por Huérfano, bajo el contexto de inclusión de etanercept en el plan de beneficios (17) y la realizada por Cubillos et al. (18), el cual realizó un trabajo similar realizado por el grupo de Quintana, donde se encontraron resultados diferentes en cada una de las evaluaciones.

Teniendo en cuenta las siguientes premisas: 1) no hay evidencia de evaluaciones económicas con datos de efectividad derivadas de la práctica clínica en población colombiana con artritis refractaria, 2) el costo de las alternativas FARMES biológicas es significativamente más alto que las alternativas FARMES convencionales y 3) no todas las tecnologías disponibles para el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria a los tratamientos convencionales han sido evaluadas, se encuentra la necesidad de realizar una evaluación de los FARMES biológicos en el contexto de la enfermedad refractaria a los FARMES convencionales.

El objetivo general de este trabajo fue evaluar la relación de costo efectividad de los medicamentos modificadores de la enfermedad biológicos, para el tratamiento de artritis reumatoide refractaria a terapias convencionales, en el contexto colombiano.

Como objetivos específicos se definieron los siguientes:

- Caracterizar una cohorte colombiana con diagnóstico de artritis reumatoide refractaria por factores sociales, demográficos, clínicos y farmacológicos.
- Analizar los costos asociados al tratamiento de artritis reumatoide refractaria en el contexto colombiano.
- Realizar modelo matemático para la estimación de la relación de costo efectividad de las alternativas a analizar.

Este trabajo se encuentra distribuido en 4 capítulos: el primero detalla el marco teórico general sobre el tema a desarrollar; el segundo expone la metodología utilizada para alcanzar cada uno de los objetivos planteados; en el tercer capítulo se describen los resultados generales extraídos de la cohorte, los resultados de efectividad clínica y seguridad de las alternativas, los costos hallados y el modelo final utilizado para la determinación de la costo-efectividad; posteriormente, se muestra un abordaje de una minimización de costos derivado de los resultados del análisis de costo-efectividad; para finalizar, en el cuarto capítulo se realiza la discusión de los resultados obtenidos y las limitaciones encontradas en el trabajo.

# **1. Conceptos Generales**

## **1.1 Introducción a la artritis reumatoide**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada por una afectación de las articulaciones de forma simétrica. Sin embargo, puede afectar diferentes zonas de cuerpo y órganos específicos como el sistema vascular, neurológico, pulmonar y linfático. El transcurso usual de la enfermedad es una evolución crónica degenerativa que en algunos pacientes pueden presentar remisión de la enfermedad de forma espontánea (7).

La AR inicialmente es desencadenada por un estímulo desconocido, produciendo una reacción inflamatoria inespecífica manifestada como una infiltración de células T y de macrófagos en la membrana sinovial, presentando una inflamación autoinmune sinovial, y una lesión vascular desencadenando un daño sistemático, que al no ser controlado, este puede ocasionar un daño articular (19).

### **1.1.1 Definición y frecuencia de artritis reumatoide refractaria**

La artritis reumatoide refractaria (ARR) está definida como aquella enfermedad que ha sido tratada por al menos 3 FARMES convencionales, y que no se haya presentado una disminución de la actividad de la enfermedad superior a un puntaje de 0,6 medido en la escala DAS28 (ver sección 1.1.3); o simplemente como aquella enfermedad que a pesar de la terapia, su actividad es persistente (20).

La ARR a los tratamientos con FARMES convencionales (metotrexato, sulfasalazina, entre otros), ha generado la necesidad del uso de alternativas como lo son los FARMES

biológicos y dirigidos. En la actualidad, se ha considerado el uso de FARMES biológicos en el manejo de la AR moderada y severa refractaria como la opción predilecta en la práctica clínica (9).

Para Chile, se estima que entre el 5% y el 20% de los casos de artritis reumatoide no responden adecuadamente al tratamiento convencional con FARMES convencionales (8). En Colombia no existe una evidencia establecida sobre la incidencia de artritis reumatoide refractaria, sin embargo, en una investigación en artritis reumatoide juvenil realizada en Colombia, se obtuvo que el índice de enfermedad refractaria fue del 16% (21).

### 1.1.2 Presentación clínica de la artritis reumatoide

El Colegio Americano de Reumatología (ACR, por su sigla en inglés), para el 2010, establecieron 4 criterios principales para el diagnóstico de la enfermedad de AR, los cuales consisten en la evaluación de las articulaciones afectadas (pequeñas o grandes, y la cantidad), examen serológico de factor reumatoide y anticuerpo de péptido anticíclico citrulinado, respuesta a la fase aguda y duración de la sintomatología (22). Adicionalmente a esto, es importante poder descartar otros tipos de enfermedad autoinmune como el lupus, la artritis psoriásica, la espondilo-artritis, entre otras (22,23).

La AR tiene una presentación clínica característica que se puede resumir de la siguiente manera (7):

**Síntomas:** Dolor y entumecimiento de articulaciones con más de 6 semanas de duración. Adicionalmente, puede presentar fatiga, pérdida de apetito, dolor muscular, debilidad y en fases avanzadas de la enfermedad.

**Signos:** Sensibilidad al calor e inflamación en las articulaciones afectadas, regularmente, la afectación es simétrica y pueden estar presentes nódulos articulares.

**Ensayos de laboratorio:** Detección de factor reumatoide (FR) (Entre el 60-70% de los casos), detección de anticuerpos de péptido anticíclico citrulinado (APAC) (entre el 90-95% de los casos), elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), presencia de



marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), anemia normocítica y normocrómica.

**Otros ensayos diagnósticos:** Incremento de conteo de células blancas en aspirado de fluido articular, osteoporosis periarticular, estrechamiento articular o erosión detectada por radiografía.

### 1.1.3 Seguimiento de la enfermedad reumática

Para el seguimiento de la enfermedad es necesario seguir los mismos parámetros diagnósticos ya mencionados, y para ello, se ha establecido un término importante para tal fin, conocido como actividad de la enfermedad. La ACR, en su guía de práctica clínica, define la actividad de la enfermedad como una escala de baja, moderada y alta actividad según la escala validada utilizada, entre las que se encuentran PASSI (Escala de actividad del paciente), CDAI (el índice de actividad de la enfermedad clínica), SDAI (índice de actividad de la enfermedad simplificada), DAS (Puntuación de actividad de la enfermedad), entre otras (24).

La metodología usada para el seguimiento basada en la actividad de la enfermedad ha tomado tanta importancia, que actualmente se recomienda establecer el tratamiento basado en este parámetro de seguimiento (24,25).

#### **Escala de actividad de la enfermedad DAS 28**

Tiene como propósito combinar medidas individuales de la enfermedad ya descritas anteriormente, en una medida general continua. El uso de un solo índice permite al clínico una fácil interpretación del estado general del paciente con diagnóstico de artritis reumatoide. El índice DAS 28 incluye la evaluación de 28 articulaciones en cuanto a su inflamación y afectación, la velocidad de sedimentación globular y una evaluación general del paciente en una escala análoga visual (26).

Esta escala suele aplicarse en un tiempo no mayor de 5 minutos en la práctica clínica, tiene un rango de calificación entre 0 a 9,4 y puede ser interpretado de la siguiente manera: remisión de la enfermedad  $DAS \leq 1,6$ , baja actividad de la enfermedad DAS 28 entre 1,6 y

3,2, moderada actividad de la enfermedad, DAS 28 entre 3,2 y 5,1, y alta actividad de la enfermedad cuando el DAS 28 es superior a 5,1 (26).

### **1.1.4 Objetivo terapéutico y pronóstico**

El objetivo terapéutico está dado en contrarlar los desenlaces de la enfermedad en cuanto a la sintomatología, preservar la movilidad y funcionalidad del paciente al prevenir la destrucción articular (16). Sin embargo, el uso de FARME en monoterapia no es lo suficientemente efectivo y es necesario del uso de terapias farmacológicas combinadas entre FARMEs. Cuando no se alcanza el objetivo final de tratamiento, a esta situación se le llama fallo terapéutico, y suele estar asociada a un mal pronóstico de la enfermedad (16,25).

Se consideran factores de mal pronóstico de la enfermedad las siguientes situaciones: Cuando la actividad de la enfermedad se encuentra moderada o alta luego del uso de terapias convencionales con FARME, cuando los ensayos de laboratorio (velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE), proteína C reactiva (PCR)) en su fase aguda se encuentran elevados, conteo alto de articulaciones afectadas, presencia de FR y Anti-CPP en altos niveles, presencia de erosión temprana y el fallo terapéutico a dos o más FARME convencionales (25).

## **1.2 Tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide refractaria**

Los FARME pueden clasificarse dentro de tres grupos, los cuales reúnen características químicas y terapéuticas que hacen fácil su identificación. Los FARME convencionales, que se caracterizan por ser fármacos sintéticos de molécula pequeña, con diversos mecanismos de acción y suelen ser administrados por vía oral, con alguna excepción. Los FARME biológicos, que se caracterizan por ser obtenidos por tecnología recombinante suelen ser moléculas grandes y son administrados por vía parenteral (intravenosa, subdérmica). Y, por último, los nuevos FARME sintéticos de blanco dirigido, que se caracterizan por ser fármacos sintéticos de molécula pequeña, pero que desde su diseño

tienen un blanco terapéutico definido específico para el control de la enfermedad reumatoide (24,25).

### **1.2.1 Fármacos modificadores de la enfermedad convencionales**

Aunque por definición la enfermedad refractaria ha fallado a este grupo de fármacos, sigue siendo el pilar central de la farmacoterapia en la ARR. En este grupo se encuentran metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina y leflunomida. Las recomendaciones están dadas a que metotrexato sea la primera opción para pacientes recientemente diagnosticados, y los demás se han restringido a ser usados en mala tolerancia al metotrexato, como primera opción o en combinación con metotrexato, cuando el uso de este último no alcance metas terapéuticas adecuadas. Las combinaciones que han mostrados efectividad y que son recomendadas por las guías de práctica clínica son: metotrexato con hidroxicloroquina, metotrexato con leflunomida, metotrexato con sulfasalazina y metotrexato con hidroxicloroquina y sulfasalazina (25,27).

### **1.2.2 Fármacos modificadores de la enfermedad de origen biotecnológico**

En este grupo se encuentran los agentes inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab pegol y golimumab, un modulador de la estimulación, el abatacept, un antagonista del receptor de la interleucina 6, tocilizumab y un modulador de las células B periféricas, rituximab (27). En la tabla 1 se muestran las alternativas, junto con su vía de administración disponible. Suelen usarse en combinación con metotrexato cuando las terapias convencionales en monoterapia y combinados no presentan la efectividad adecuada para el control de la enfermedad reumática, encontrándose la actividad de la enfermedad en moderada y severa (16,24,25). Es de recalcar que este grupo es el de interés de este trabajo.

**Tabla 1** Medicamentos de origen biotecnológico.

<b>Categoría</b>	<b>Moléculas</b>	<b>Blanco terapéutico</b>	<b>Vía Admón.</b>
Quimérico	Infliximab Rituximab	TNF CD20	IV IV
Humanizado	Tocilizumab Certolizumab	IL6 TNF	IV-SC SC
Humano	Golimumab Adalimumab	TNF TNF	IV-SC SC
Proteínas de fusión	Etanercept Abatacept	TNF CD80/CD86	SC IV-SC

### 1.2.3 Fármacos modificadores de la enfermedad: Nuevas tecnologías

En este grupo se encuentran los inhibidores de janus quinasa (JAK1, JAK2 y JAK3) (16), tofacitinib y baricitinib. Suelen usarse en combinación con metotrexato, de un modo similar que los FARMES biológicos (25).

### 1.2.4 Seguridad en el tratamiento

Los efectos adversos asociados a la terapia farmacológica en artritis se encuentran bien identificados, debido a la naturaleza de cada uno de los grupos anteriormente nombrados. En general, con el uso de FARMES convencionales, los efectos adversos gastrointestinales son los que más suelen presentarse (27), sin embargo, también se encuentran relacionados con efectos adversos serios a nivel hematológico (anemia, neutropenia, trombocitopenia, entre otros), respiratorio (fibrosis pulmonar, neumonía), enfermedad hepática y renal, reacciones de hipersensibilidad graves e infecciones oportunistas (28).

En cuanto a los FARMES biológicos y dirigidos, las infecciones respiratorias leves y reacciones en el sitio de aplicación son las más frecuentes, y al igual que las FARMES convencionales, se encuentran identificadas las reacciones adversas serias que se presentan durante su utilización, entre las que se encuentran a nivel cardiovascular (hipotensión, falla cardíaca, entre otras), inmunológico (reacciones alérgicas severas,

algunas enfermedades neoplásicas), respiratoria (tuberculosis y otras infecciones oportunistas) (28).

### **1.3 Impacto económico de la artritis reumatoide**

Debido a las nuevas alternativas terapéuticas, el mismo tratamiento multifocal y las limitaciones producidas por la misma enfermedad, incluidas las limitaciones relacionadas con la productividad del individuo, hacen que la enfermedad consuma una gran cantidad de recursos, por ejemplo, el gasto médico puede ser, en términos monetarios, cerca de tres veces el gasto generado por otro tipo de enfermedad crónica, sin incluir el costo de los FARMES biológicos (7). Con la inclusión de las nuevas alternativas farmacológicas (FARMES biológicos y dirigidos), el gasto puede duplicarse, y se estima que el costo anual por paciente puede alcanzar los \$25.000 dólares(7). En un estado de la enfermedad de alta actividad, se supone una mayor carga de discapacidad, por lo que es importante obtener buenos resultados en el tratamiento, con el fin de disminuir los costos indirectos e intangibles asociados a la enfermedad, debido que se estima que estos costos pueden llegar a superar los costos directos de la enfermedad (29).

### **1.4 Farmacoeconomía aspectos básicos**

La evaluación económica, definida como la evaluación sistemática de los costos y los beneficios de una determinada tecnología, proyecto o programa, tiene como objetivo comprender y usar la evidencia científica y económica en la toma de decisiones (30).

Existen dos niveles de evaluación económica, parcial y total (Figura 1). La primera, permite comparar los costos de una tecnología, programa o enfermedad, pero no necesariamente compara las efectividades o propiedades de las alternativas, debido a que no relaciona los costos con los resultados esperados; y la segunda, permite comparar los costos y los resultados de forma simultánea de todas las alternativas analizadas. Las evaluaciones económicas totales incluyen los estudios de costo efectividad, costo utilidad y costo beneficio (30).

**Figura 1** Tipos de evaluación económica aplicados en salud (31).

		¿Se examinan tanto los costos como los resultados de las alternativas?		
		No (Se examinan solo los resultados)	No (Se examinan solo los costos)	Sí
¿Hay comparación entre 2 o más alternativas?	No	1A. Estudio parcial: Descripción de consecuencias	1B. Estudio parcial: Descripción de costos	2. Estudio parcial: Descripción costo y consecuencias
	Sí	3A. Estudio parcial: Evaluación de la eficiencia o efectividad	3B. Estudio parcial: Análisis de costos	4. Evaluación económica completa: -Minimización de costos -Costo efectividad -Costo utilidad -Costo beneficio

Los estudios de farmacoeconomía permiten dar un panorama claro del impacto económico de una decisión clínica, dando acceso a que los tomadores de las decisiones clínicas reflexionen de una manera más clara sobre el impacto sobre la distribución de los recursos económicos y que actúen bajo su autonomía médica de una forma más responsable (32).

Según la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), las razones para realizar una evaluación económica de tecnologías sanitarias son: los recursos son limitados, y siempre habrán elecciones que competirán para utilizar el mismo recurso; la economía permite estimar el beneficio perdido de no utilizar los recursos invertidos por no usar la mejor alternativa disponible, lo que supone una pérdida de la eficiencia; los costos no solo deben ser vistos desde el punto de vista del gasto en una unidad de atención en salud, sino del impacto a nivel de la comunidad; la toma de decisiones en salud nacen inevitablemente de un juicio de valor generado por el profesional médico que en ocasiones no es concordante con la real necesidad del paciente; las reglas del mercado son poco aplicables en el entorno de la salud; el médico debería dar el mejor cuidado que un paciente individual requiera, sin embargo, no puede olvidarse de la perspectiva social, por lo que pensar en dinero no es necesariamente antiético; las decisiones en salud suelen tener un

impacto en beneficios y costos marginales; se suele pensar primero en los beneficios y luego en los costos; y por último, buscando el bien común sobre la necesidad individual (32).

Una evaluación económica tiene un procedimiento estandarizado para su realización, comenzando por establecer de forma clara el objetivo de esta, definiendo de forma clara cuál va a ser la población beneficiada, cuál va a ser la perspectiva del pagador, a cuánto tiempo se van a ver los beneficios y cuáles son las alternativas a comparar. En segundo lugar, establecer las variables en cuanto a los recursos y estimar su magnitud durante el uso de las alternativas, adicionalmente, evaluar los efectos sobre la salud de cada una de las alternativas, iniciando por definir cuál va a ser ese beneficio en términos de resultados clínicos, años de vida, años de vida ajustados por su calidad o como un beneficio en salud expresado en dinero. Posterior a esto, realizar los ajustes necesarios de acuerdo al horizonte temporal, para pasar a calcular el resultado final y realizar un análisis de sensibilidad del resultado (32).

### **1.4.1 Análisis de costo efectividad**

El análisis de costo efectividad tiene como objetivo apoyar el proceso de toma de decisiones sobre la implementación de alternativas. El enfoque de este tipo de análisis permite maximizar los resultados médicos con los recursos disponibles. Debido a esto, se debe tener en cuenta todos los recursos necesarios expresados en dinero, e incluir los beneficios clínicos expresados en efectividad relevante para el tomador de decisiones. Es importante determinar a priori a que nivel del sistema de salud (el paciente, el centro de salud, el sector público, o la misma sociedad) se realizará el análisis para contemplar de forma correcta las variables que impactarán en la decisión(33).

Debido a que los recursos en salud son limitados, es deseable conocer cuál es la disponibilidad a pagar para el uso de las tecnologías destinadas para el tratamiento de la patología seleccionada en el análisis(33). Para Colombia, debido a que no se ha establecido una disponibilidad a pagar por unidad de resultado en salud, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETS), ha recomendado que para las evaluaciones económicas se adopte una disponibilidad a pagar por la inclusión de una tecnología se

encuentra entre 1 y 3 PIB per cápita (producto interno bruto por persona) por año de vida ajustado por calidad ganado (11).

En los análisis de costo efectividad, para el análisis de los beneficios en salud, estos pueden medirse como unidades naturales, por ejemplo, años de vida ganados, infartos evitados, presión arterial disminuida, entre otras (11,33). Debido a que únicamente pretende evaluar el cambio de una forma de beneficio, no tiene en cuenta otros aspectos importantes del efecto de las alternativas que potencialmente puede tener, como la calidad de vida. Algunas dificultades que puede tener, es la imposibilidad que comparar intervenciones con objetivos terapéuticos distintos (33) y que en ocasiones no es muy claro el beneficio en salud con una medida clínica específica que sea seleccionada para el análisis (33). El resultado del análisis de costo efectividad es la valoración de la razón de costo efectividad incremental de la alternativa evaluada, frente al comparador y este se calcula como se muestra en la figura 2.

**Figura 2** Fórmula usada para el cálculo de la razón de costo efectividad incremental (RICE).

$$RICE = \frac{\Delta Costo}{\Delta Efectividad} = \frac{Costo_A - Costo_c}{Efectividad_A - Efectividad_c}$$

Dentro de la evaluación de costo efectividad, existe un caso especial, donde se ha comprobado que las alternativas a comparar son equivalentes en términos de efectividad y seguridad, por lo tanto presentan un beneficio clínico equivalente (33). Por lo anterior, el análisis se reduce a una comparación de costos y el método de elección de la alternativa, será la opción más económica. A este tipo de escenario se le conoce como minimización de costos (34).

### 1.4.2 Impacto presupuestal

En el contexto de la evaluación económica en salud, es una herramienta complementaria al hallazgo del análisis de costo efectividad, que consiste en estimar las consecuencias financieras asociados a la adopción de una tecnología, que adicionalmente contribuye a la planificación de los recursos(35).



Según las recomendaciones del IETS, el análisis de impacto presupuestal debe definir un horizonte temporal (regularmente a 3 años), una perspectiva que, por lo general, se realiza bajo la visión del tercer pagador, y un modelo que consiste en una estructura por etapas, considerando una comparativa de escenarios. Por lo que tiene como objetivo final, estimar la diferencia presupuestaria entre los escenarios evaluados(35).

### **1.4.3 Modelización aplicada en evaluación económica y salud**

La modelización analítica de las decisiones es la herramienta principal para el análisis de costo efectividad (36). La estructura del modelo generalmente se determina considerando la relación entre los insumos del modelo y las medidas de salida requeridas para la decisión. En cuanto a la práctica, se debe tener en cuenta la disponibilidad de los datos, los antecedentes (si ya hubo una evaluación previa), la habilidad y la experiencia del investigador y el tipo de software disponible para la realización del modelo (37).

De forma general, el modelo a usar va a depender de cuatro factores, a saber, si existe interacción entre los estados de salud, la forma de medición del tiempo (a término fijo, tiempo discreto, tiempo continuo), el nivel de agregación de los individuos (a nivel individual, cohortes o agregados) y si existen uno a varios estados de salud dentro de la estimación (37).

Los modelos analíticos utilizados con mayor frecuencia y que se encuentran ampliamente descritos son los árboles de decisión y los modelos de Markov (33,36). Sin embargo, también han sido utilizados otros tipos de modelos como los modelos de eventos discretos o sistemas dinámicos grupales o individuales (37).

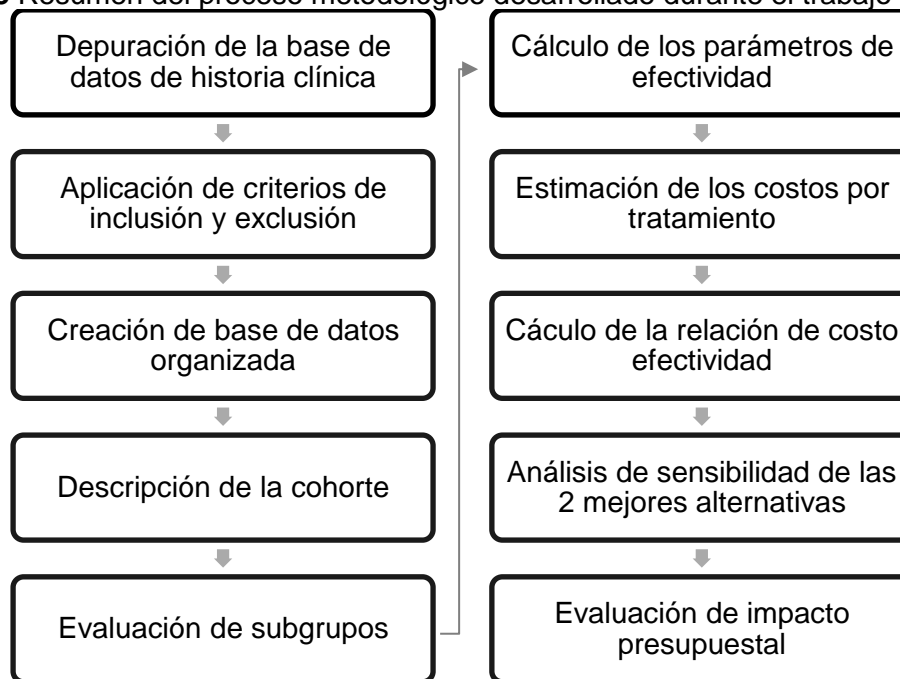


## 2. Metodología

El trabajo se divide en 2 secciones de interés, la primera se encuentra dedicada a establecer los datos de efectividad clínica de los medicamentos biológicos usados en artritis reumatoide en una cohorte de pacientes, la estimación de los costos asociados al tratamiento de cada una de las alternativas propuestas y el cálculo de la razón de costo efectividad incremental de las mejores alternativas. En la segunda sección, se encuentra la metodología usada en el impacto presupuestal que soporta bajo un análisis de escenarios, la estimación esperada de usar los recursos de la forma más eficiente.

A continuación, se muestra el resumen general del proceso metodológico para el desarrollo de los objetivos (Figura 3).

**Figura 3** Resumen del proceso metodológico desarrollado durante el trabajo



## **2.1 Evaluación de costo efectividad**

### **2.1.1 Población de estudio**

Con el objetivo de obtener información de la práctica clínica del tratamiento de la artritis reumatoide refractaria, se estableció una cohorte retrospectiva de pacientes pertenecientes al sistema de salud colombiano, que fueron atendidos en una IPS que presta los servicios de consulta médica, seguimiento y aplicación de las terapias con cubrimiento nacional. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de artritis reumatoide que presentaron fallo terapéutico o intolerancia a los FARMES convencionales, con moderada o alta actividad de la enfermedad medida con la escala de DAS 28, que iniciaron terapia con FARMES biológicos entre el 2015 y 2018.

Se excluyeron aquellos pacientes que no presentaban diagnóstico confirmado en historia clínica, y aquellos que no presentaban continuidad en el seguimiento de la IPS y por tanto no se disponía de información de la efectividad y seguridad de los tratamientos instaurados.

Debido a que se maneja información de historia clínica de pacientes, se siguieron las recomendaciones establecidas por la Resolución 8430 de 1993 y de acuerdo con los principios señalados en la Declaración de Helsinki a nivel internacional en la por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

### **2.1.2 Desarrollo del estudio**

Como primera fase, se realizó una búsqueda a través de las bases de dispensación de la IPS, a los pacientes que habían recibido terapias biológicas durante el periodo evaluado para posteriormente, seleccionar a aquellos que habían iniciado estas dispensaciones durante el periodo de evaluación.

Posteriormente, se consultó la historia clínica de los pacientes con el fin de confirmar su diagnóstico, el inicio real de la terapia, y la extracción de la información de interés. Se recogieron características sociodemográficas y clínicas de los pacientes tales como: sexo,

edad, EPS, estrato, año de diagnóstico, antecedentes personales y familiares, factor reumatoide y anti-CCP, estado de la enfermedad, inicio de la terapia y terapia utilizada.

Adicionalmente, se revisó las bases del programa nacional de farmacovigilancia que cubre la IPS, la cual contenía información sobre los efectos adversos serios presentados y reportados por la población atendida. Junto a lo anterior, se revisaron los costos de las consultas y los medicamentos utilizados para realizar las atenciones que contribuyeron al manejo de la enfermedad, que para tal fin y por fines de la perspectiva definida, se consultaron en los tarifarios y la las bases del Sistema de información de precios de Medicamentos (SISMED).

### **2.1.3 Evaluación económica**

Para la elaboración de la evaluación económica, se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos metodológicos recomendados por el IETS en su manual de evaluaciones económicas(11).

#### **2.1.3.1 Población**

Cohorte de pacientes atendidos en una IPS ambulatoria, Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de artritis reumatoide que presenten fallo terapéutico o intolerancia a los FARMEs convencionales, con moderada o alta actividad de la enfermedad medida con la escala de DAS 28.

#### **2.1.3.2 Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Haber presentado fallo terapéutico a las terapias con FARMEs convencionales
- Tener información de estado de la enfermedad a través de la escala DAS 28 antes de iniciar la terapia con FARME biológico
- Haber iniciado la terapia con FARME biológico en el periodo comprendido entre el 2015 y 2018.

### **2.1.3.3 Criterios de exclusión**

- No tener una medición de DAS 28 de seguimiento
- No haber continuado con la terapia con FARME biológico durante los primeros 6 meses
- Haberse retirado del seguimiento de la IPS antes de los 6 meses.

### **2.1.3.4 Perspectiva de la evaluación**

Desde el sistema general de salud (tercer pagador), únicamente se tuvo en cuenta los costos que recaen sobre el responsable de los costos médicos. Por lo tanto, no se tuvo en cuenta los gastos de bolsillo o los copagos.

### **2.1.3.5 Horizonte temporal**

Fue determinado según la disponibilidad de la fuente de información de la cohorte, la cual puede variar desde 6 meses hasta 3 años.

### **2.1.3.6 Intervenciones**

Se compararon los medicamentos FARMEs biológicos que fueron utilizados en la práctica clínica como línea posterior al fallo a FARMEs convencionales, en los cuales se tuvo disponibilidad de calcular el aporte de efectividad en la cohorte. A continuación, se muestran las alternativas incluidas en la evaluación:

- Adalimumab
- Etanercept
- Golimumab
- Tocilizumab
- Rituximab
- Abatacept

Estas terapias pudieron estar acompañadas o no de FARMEs convencionales según la formulación médica recomendada.

La presente evaluación económica, comparó las alternativas de tratamiento FARME biológicos utilizadas en la atención de una cohorte de pacientes en una IPS de alta complejidad que opera en el país. Los pacientes se agruparon por medicamento biológico utilizado para su terapia.

### **2.1.3.7 Datos clínicos**

Los datos de efectividad clínica de las intervenciones se extrajeron de una evaluación retrospectiva descriptiva de la efectividad de los tratamientos en los pacientes de la cohorte. Para este punto, se aplicaron los criterios de inclusión y de exclusión descritos anteriormente.

### **2.1.3.8 Medidas de resultado en salud**

Se tuvieron en cuenta los desenlaces de salud relacionados con la actividad de la enfermedad medida por la escala DAS 28, y la frecuencia de eventos adversos serios identificados en la población estudiada, la cual se encuentra en una base compartida por una IPS que de forma regular atiende pacientes con artritis reumatoide.

Se tomó como resultado exitoso de efectividad, la modificación del estado de la enfermedad y lograr una medición del parámetro DAS 28 inferior a 3,2 posterior a los 6 meses de tratamiento, lo que implica tener un estado de la enfermedad con actividad leve o estado de remisión. Con esto se considera que el paciente alcanzó metas terapéuticas.

Para los resultados de seguridad de las intervenciones, se revisó los eventos adversos serios reportados en la base de farmacovigilancia de la IPS, y se tuvieron en cuenta aquellos efectos adversos que fueron analizados y catalogados dentro del algoritmo de causalidad de Naranjo como posibles, probables o definitivos (38).

### **2.1.3.1 Estimación de costos**

Debido a que se pretende evaluar la perspectiva del tercer pagador, se tuvieron en cuenta los costos asociados directamente con la atención médica de las alternativas a analizar. Estos consisten en los costos de los medicamentos, costos de la atención médica general

y especializada, costos asociados a la administración de los medicamentos, costos asociados a complicaciones y tratamiento de posibles reacciones adversas consideradas en la evaluación y otros costos relacionados con las intervenciones a evaluar.

Se estableció el método de caso tipo (39), donde se tiene en cuenta las dosis estándar sugeridas por los protocolos institucionales de aplicación de medicamentos biológicos de la IPS donde fue atendida la cohorte. Se tomó como peso estándar de 70 kg y se utilizaron los recursos que sugieren los protocolos institucionales. Adicionalmente, se estableció que los recursos médicos adicionales como la periodicidad de los laboratorios y las consultas a los profesionales de la salud, los mismos establecidos en el protocolo institucional de la IPS.

Los costos de los medicamentos fueron consultados por el sistema de información de medicamentos (SISMED) del Ministerio de Salud Colombiano para el periodo de 2018 y el cálculo del valor del mg de los medicamentos se realizó por ponderación por consumo. Para los costos de los procedimientos y laboratorios de control de la enfermedad se estableció como fuente de información el tarifario del seguro obligatorio de accidentes de tránsito (SOAT) para el periodo vigente del 2018.

En cuanto a la estimación de los costos asociados a los efectos adversos presentados, se realizó de la misma manera que los costos del tratamiento, y adoptando la metodología presentada por Huérfano et al. (17), se valorizaron los efectos adversos más comunes presentados por las terapias biológicas. Debido a que el tratamiento de las reacciones adversas anafilácticas producidas por rituximab y tofacitinib, no generan un costo significativo, y que adicionalmente, estos también tienen efectos adversos asociados a infecciones respiratorias serias, se tuvo en cuenta únicamente los costos a esta última reacción adversa, los cuales se adoptaron de la misma forma que el trabajo de Huérfano (17), del supuesto realizado en el trabajo de Nguyen (40).

En este supuesto, cuantifica el número de días de hospitalización para el tratamiento de la infección respiratoria, administrando de forma diaria 3 bolos de antibiótico vía parenteral. Adicionalmente, se adoptó de igual forma el supuesto de Huérfano (17), al seleccionar el antibiótico piperacilina + tazobactam para el manejo de las infecciones serias.



### **2.1.3.1 Disponibilidad a pagar**

Debido a que el resultado en salud seleccionado para el desarrollo de la evaluación no es un desenlace final (no se usarán los años de vida ajustados por calidad o mortalidad), es importante considerar que no es recomendable utilizar PIB per cápita como umbral para la comparación de las alternativas como se sugiere desde el manual metodológico de evaluaciones económicas del IETS (11).

Por lo cual se tomará como umbral el valor máximo calculado de las alternativas usadas en la cohorte, bajo la metodología de costeo anteriormente enunciada.

### **2.1.3.2 Modelación**

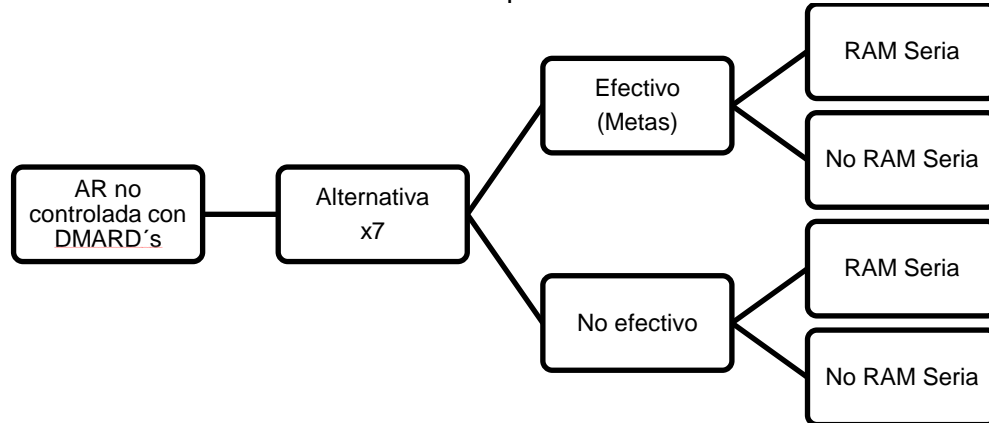
Las recomendaciones de modelamiento de evaluaciones económicas, sugieren que el modelo realizado sea el menos complejo posible, y que represente la realidad de la enfermedad(41,42).

Adicionalmente, bajo la revisión sistemática presentada por Sholz et al. (43), sugieren la utilización de modelos de simulación de eventos discretos, modelos de muestreo individual o modelos de Markov para el estudio del impacto económico de los tratamientos para la artritis reumatoide a largo plazo, a consecuencia de incluir varios supuestos al modelo general. Sin embargo, el uso de árboles de decisión en la evaluación de estas terapias es útil cuando el horizonte temporal es corto, y tiene la ventaja de disminuir el número de supuestos en el modelo de evaluación.

Debido a que el periodo de análisis de los datos de efectividad fue de 6 meses, y se requiere revisar el impacto económico sobre este periodo, el modelo fue ajustado a un método de árbol de decisiones. El cual tuvo en cuenta los resultados de efectividad clínica, la presentación de eventos adversos serios, los costos de tratamiento de la enfermedad y los eventos adversos serios para cada una de las alternativas. Este modelo se diseñó a

través de la herramienta Microsoft Excel ®. A continuación, se muestra la figura 4 donde se ilustra la estructura del árbol de decisión usado.

**Figura 4** Modelo de árbol de decisión usado para la evaluación económica



### 2.1.3.3 Supuestos

En la construcción del modelo se utilizaron los siguientes supuestos:

- La efectividad fue medida a los 6 meses para todos los pacientes incluidos en la evaluación. Debido a que no todos los pacientes no tenían registros exactos para ese periodo.
- No se presentaron más eventos adversos diferentes a los reportados en el programa de farmacovigilancia de la institución.
- Se estableció como una única forma el tratamiento de las reacciones respiratorias serias.

### 2.1.3.4 Análisis de resultados

Debido a que la información incluida sobre desenlaces y costos presentan un grado de incertidumbre independiente de la fuente de información, los resultados de efectividad se presentaron como la proporción de pacientes que llegan a metas terapéuticas durante los primeros 6 meses de tratamiento, y se comparó con prueba estadística de Fisher la influencia de las covariables sociodemográficas y clínicas, al igual que las probabilidades de presentar reacciones adversas serias a los medicamentos evaluados. Los costos se

compararon bajo los escenarios generados, y se calculó la razón de costo efectividad incremental (ICER por sus siglas en ingles) para las alternativas analizadas.

### **2.1.3.5 Análisis de Sensibilidad**

Se realizó un análisis de sensibilidad de las variables incluidas dentro del modelo de costo efectividad, usando dos metodologías. Bajo un enfoque determinístico, la cual considera los valores máximos y mínimos de las variables incluidas y se estiman los ICERs en cada escenario. Y un enfoque probabilístico que realiza una simulación de Montecarlo con 5000 iteraciones, asignando una distribución probabilística a cada una de las variables. Para las variables de probabilidad (efectividad y seguridad) se ajustaron bajo una distribución beta (44) y las variables de costos se ajustaron a distribuciones log normal(45) conforme a las recomendaciones del estudio de Briggs(46).

## **2.2 Análisis de impacto presupuestal**

Se siguieron las recomendaciones sugeridas por el manual de análisis de impacto presupuestal publicado por el IETS (35).

### **2.2.1 Población**

Se tomó la población Colombiana general del 2018, la cual según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) fue de 48'258.494 (47), con el fin de realizar las estimaciones de la población objetivo. Para el escenario actual, se utilizaron las frecuencias de uso encontradas en la cohorte, asumiendo sean similares en el escenario nacional. Se tuvo en cuenta la prevalencia de artritis reumatoide disponible en los de la cuenta de alto costo, y debido a la falta de información nacional, se utilizaron los supuestos de incidencia con una tasa de 2 casos por 100.000 habitantes del informe de evaluación científica en artritis reumatoide refractaria (8). Se utilizó la tasa de incidencia como insumo, debido a que la población objetivo es precisamente la población que inicia la terapia biológica, y no el total de la población que actualmente presenta el tratamiento con este tipo de tecnologías.

## **2.2.2 Tratamiento y recursos**

Los tratamientos analizados serán los mismos contemplados en la sección 2.1.3.6 de la evaluación económica, los cuales son adalimumab, abatacept, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, rituximab y tocilizumab.

La estimación de los recursos financieros asociados a dichos tratamientos serán los encontrados por el cálculo relacionado en la sección 2.1.3.8.

El tratamiento actual será relacionado con la distribución de uso de los medicamentos biológicos utilizados en la cohorte de pacientes analizada en la sección de evaluación económica 2.1.3.

Para el escenario alternativo se contemplará la migración de la participación en un 50% de los inicios de la terapia biológica de las alternativas no seleccionadas dentro del análisis de costo efectividad a aquella seleccionada dentro del mismo análisis.

## **2.2.3 Estimación de los valores agregados**

Se utilizó la misma perspectiva que la evaluación económica planteada, la cual es la del tercer pagador, es decir, desde el sistema general de seguridad social en salud.

Para la estimación del impacto, se estableció un periodo de 5 años según lo recomendado por el IETS, dentro de su manual para el análisis de impacto presupuestal.

## **2.2.4 Estimación del impacto presupuestal**

Se utilizó la metodología planteada por el IETS aplicando la diferencia entre los escenarios estimados, como el costo adicional de la implementación del escenario alternativo, y se interpreta como el esfuerzo financiero adicional si el resultado es positivo, o el ahorro económico por intercambiar a la mejor alternativa encontrada de la sección 2.3.1

---

### **2.2.5 Análisis de Sensibilidad del impacto presupuestal**

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico de las variables de costos de las alternativas incluidas en la estimación del impacto presupuestal. Se tomaron los valores mínimos y máximos de cada una de las variables y se calculó la variación del porcentaje de ahorro como resultado final.



## 3. Resultados

### 3.1 Evaluación de costo efectividad

#### 3.1.1 Población de Estudio

Se recolectó información de 209 pacientes ambulatorios atendidos por la IPS, que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Todos los pacientes se siguieron hasta la última atención recibida antes de 31 de diciembre 2018, y en aquellos que iniciaron entre Julio y diciembre 2018, hasta las últimas atenciones recibidas en septiembre 2019. El resumen de las características de la población se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2** Resumen de la descripción de la cohorte evaluada.

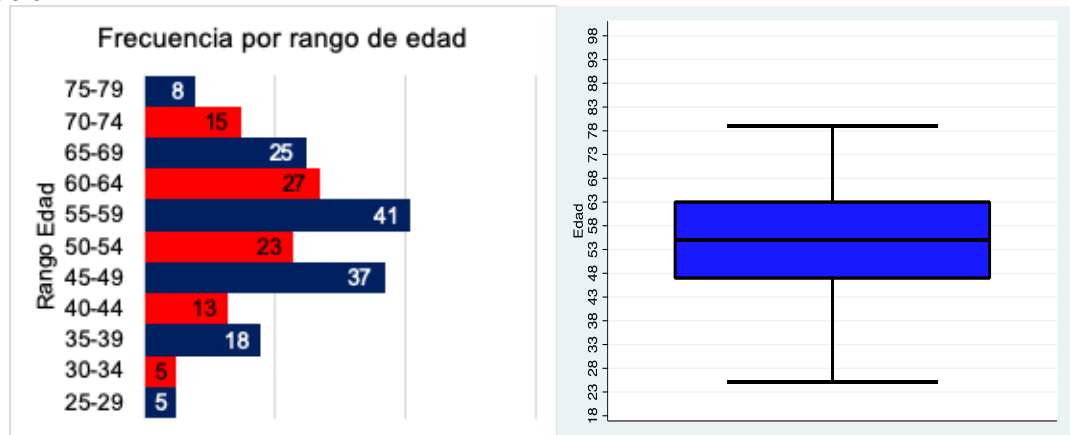
	N = 209	%
Edad (media)	54,6 (sd= 11,8)	
Sexo		
Mujer	173	82,8
IMC (media)	25,3 (sd =4,6)	
Tiempo dx a inicio TB (Mediana años)	9,0 (ric = 10,0)	
Tiempo de seguimiento (Mediana meses)	13,0 (ric =21,0)	
Antecedentes		
Familiar AR	36	17,2
Otra Enf. AI	24	11,5
HTA	54	25,8
DM	18	8,6
Tabaquismo	47	22,5
Marcadores		
Factor Reumatoide (+)	150/195	76,9
Anti CCP (+)	140/171	81,9

*Siglas: sd= Desviación estándar, IMC= Índice de masa corporal, dx = Diagnóstico, AR = Artritis reumatoide, Enf.= Enfermedad, AI = Autoinmune, HTA = Hipertensión arterial, DM = Diabetes mellitus, Anti CCP = Anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado, ric = rango intercuartílico.*

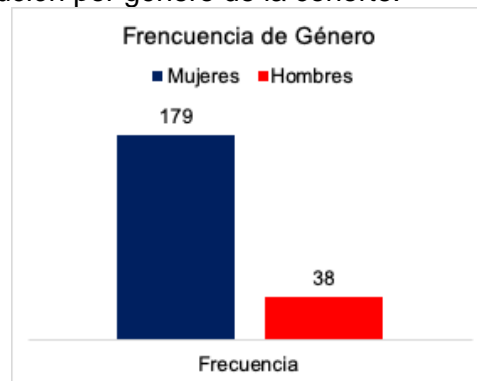
### 3.1.2 Características sociodemográficas

La cohorte estuvo conformada por 209 pacientes, los cuales presentaron una media de edad de  $54,6 \pm 11,8$  años (Figura 5), el 82,8% eran mujeres, el cual se tuvo una relación de 4,7:1 entre mujeres y hombres (Figura 6).

**Figura 5** Frecuencia por rangos de edad y diagrama de cajas y bigotes que muestra su distribución.

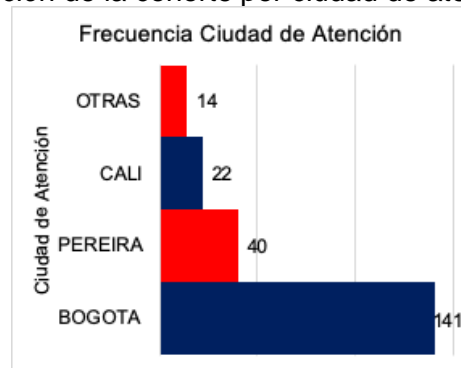


**Figura 6** Frecuencia y distribución por género de la cohorte.

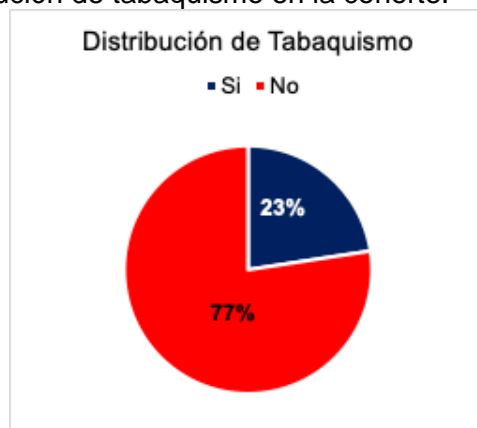


La población incluida fue atendida en 8 ciudades del país, y esta estuvo concentrada en 3 ciudades, Bogotá con un 64,9% de aporte, seguida de la ciudad de Pereira con 18,4% y Cali con un 10,1% (Figura 7).



**Figura 7** Frecuencia y distribución de la cohorte por ciudad de atención.

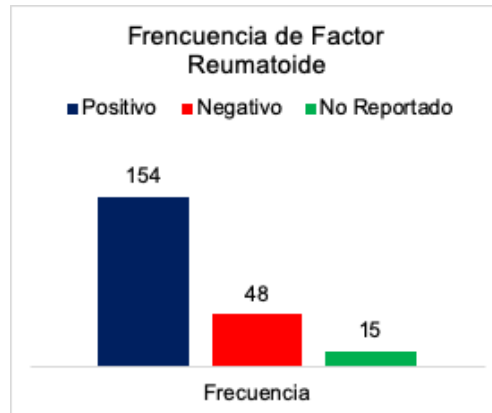
Las demás ciudades que aportaron pacientes fueron Manizales, Bucaramanga, Medellín, Cartago y Valledupar. El 22,6% de los pacientes presentaba anotación en historia clínica de antecedente de tabaquismo (Figura 8).

**Figura 8** Frecuencia y distribución de tabaquismo en la cohorte.

### 3.1.3 Características clínicas

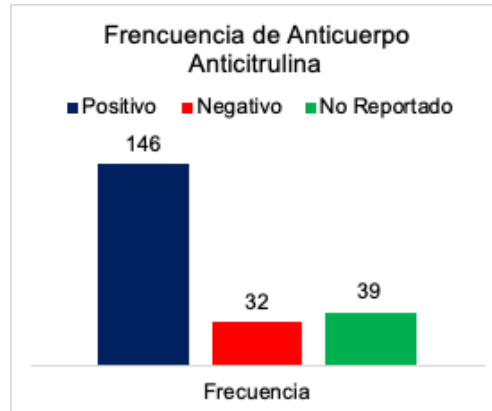
La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la primera terapia biológica fue de 9 años (rango intercuartílico = 6-16). El factor reumatoide se reportó como positivo en la historia clínica en el 76,4% de los pacientes (Figura 9), y la presencia de Anti-CCP positivo en el 82,0% (Figura 10).

**Figura 9** Frecuencia y proporciones de la variable toma del Factor reumatoide en la cohorte.



El 17,5% de la cohorte, se reportó con antecedentes familiares de artritis reumatoide, y el 12,4% de los pacientes presentaban anotación en historia clínica de presentar otra enfermedad autoinmune. Según el estado base de los pacientes antes de iniciar la terapia biológica, el 48,4% se encontraba en alta actividad de la enfermedad y el restante 51,6% en moderada actividad de la enfermedad. La media de DAS 28 previo al inicio de la terapia con FARMES biológicos fue de 5,0 +- 1,0. El medicamento más prescrito como inicio de terapia biológica fue rituximab en el 37,3% (Tabla 3)

**Figura 10** Frecuencia y proporciones de la variable toma de Anti-CCP en la cohorte.

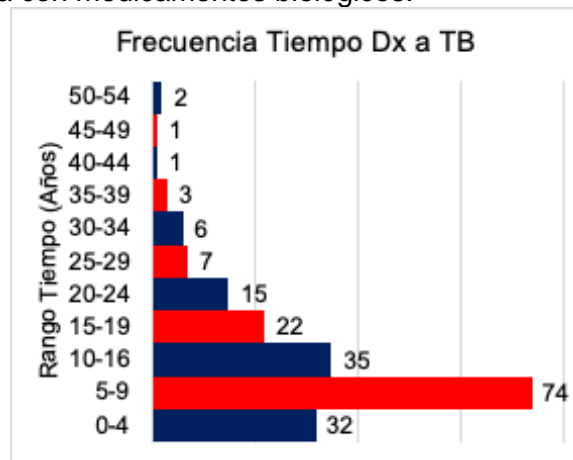


**Tabla 3** Frecuencia y proporción de medicamentos usados en la cohorte como primera línea.

Medicamento	Frecuencia	%
Rituximab	81	37,3%
Etanercept	35	16,1%
Certolizumab	28	12,9%
Abatacept	27	12,4%
Tocilizumab	20	9,2%
Adalimumab	15	6,9%
Golimumab	11	5,1%
Infliximab	0	0,0%

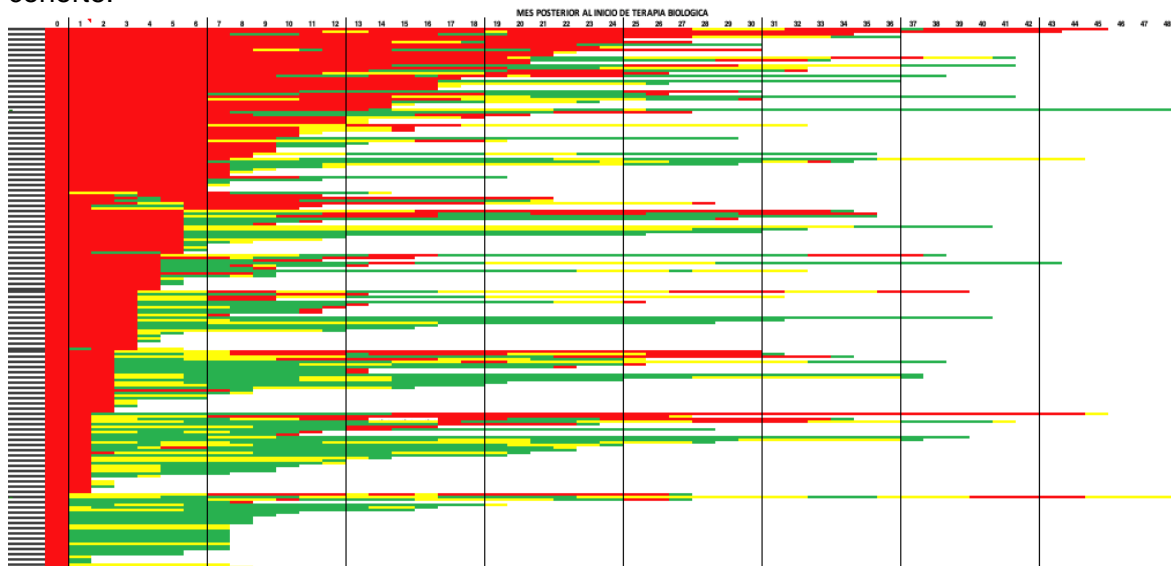
En la figura 11 se muestra la descripción de la variable tiempo de diagnóstico al inicio de la terapia biológica para la cohorte (N=198). La mediana de tiempo en años que transcurrió desde el año del diagnóstico hasta el inicio de la terapia biológica fue de 9 con un rango intercuartílico de 10 años. Se obtuvo un mínimo de 0 años y un máximo de 54 años.

**Figura 11** Frecuencia por rangos del tiempo transcurrido en años desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia con medicamentos biológicos.



### 3.1.4 Estimación del tiempo de evaluación de efectividad

Se realizó el seguimiento de los pacientes con la información disponible, sobre la variable de interés (DAS28), y se construyó un mapa de calor según el estado de la variable a través del tiempo. El mapa de calor resultante se muestra en la figura 12.

**Figura 12** Diagrama de calor del seguimiento de la variable DAS 28 de los pacientes de la cohorte.

En rojo estados del paciente con DAS28 > 3,2, en Amarillo estados del DAS 28 entre 2,6 y 3,2, y en Verde los estados del DAS28 < 2,6. Cada línea horizontal representa a un paciente, y cada línea vertical representa un periodo de 6 meses

En la tabla 4, se muestra el cálculo de las medianas de medición del DAS28 con el fin de establecer el horizonte temporal.

**Tabla 4** Tiempo de seguimiento y rango de dispersión de las medidas para los periodos de 6 y 12 meses.

Seguimiento	Mediana de tiempo	RIC
6 meses	6,1	2,0
12 meses	10,7	5,1

RIC: intercuartílico.

De lo anterior se decidió tomar el tiempo de seguimiento para la estimación de la efectividad en 6 meses, debido a que es el periodo de tiempo que presenta el total de los pacientes y que adicionalmente no presentan una desviación importante superior a 3 meses en las medidas del resultado clínico.

### 3.1.5 Patrón de prescripción de inicio de terapia con FARMES biológicos

En cuanto a los tratamientos biológicos iniciados, el 41,0% inició con una terapia Anti TNF, el anti TNF más utilizado fue etanercept con 35 pacientes, seguido de certolizumab con 28.

Entre las terapias distintas a anti TNF, la terapia más prevalente para iniciar terapia con FARME biológico fue rituximab con 81 pacientes. No se presentó un caso donde se inició infliximab como alternativa para el manejo farmacológico en esta cohorte.

En la tabla 5 se muestra la frecuencia y el DAS medio previo al inicio de la terapia biológica.

**Tabla 5** Media de DAS 28 Previo al inicio de la Terapia FARME biológica

<b>Medicamento</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>DAS28 previo Media (ic 95%)</b>
Abatacept	27	5,11 (4,73 – 5,49)
Adalimumab	15	4,58 (4,03 – 5,13)
Certolizumab	28	4,89 (4,50 – 5,29)
Etanercept	35	5,07 (4,73 – 5,41)
Golimumab	11	5,48 (4,79 – 6,12)
Rituximab	81	4,87 (4,66 – 5,09)
Tocilizumab	20	5,57 (5,07 – 6,07)

*IC = Intervalo de Confianza*

### 3.1.6 Efectividad clínica de los medicamentos FARME biológicos

En general, el 68.6% de los pacientes alcanzaron metas terapéuticas con el uso de medicamentos FARMEs biológicos al sexto mes de iniciado dicha terapia. No existió una diferencia significativa entre las alternativas disponibles en el parámetro de efectividad establecido (Test de Fisher,  $p = 0,209$ ).

En la tabla 6 se muestra la media de los DAS 28 al sexto mes y la proporción de casos con alcance de metas terapéuticas en este mismo periodo.

**Tabla 6** Media de DAS 28 al sexto mes de tratamiento y efectividad entendida como la probabilidad de llegar a meta terapéutica a los 6 meses

Medicamento	Frecuencia	DAS28 6 meses Media (ic95%)	Efectividad Probabilidad (ic95%)
Abatacept	27	2,99 (2,51 – 3,47)	0,67 (0,46 – 0,83)
Adalimumab	15	3,12 (2,48 – 3,76)	0,67 (0,38 – 0,88)
Certolizumab	28	2,93 (2,41 – 3,44)	0,78 (0,59 – 0,92)
Etanercept	35	2,80 (2,40 – 3,20)	0,71 (0,54 – 0,85)
Golimumab	11	3,86 (3,17 – 4,55)	0,36 (0,11 – 0,69)
Rituximab	81	2,81 (2,54 – 3,08)	0,69 (0,58 – 0,79)
Tocilizumab	20	2,74 (2,06 – 3,42)	0,70 (0,48 – 0,88)

DAS= Puntaje de actividad de la enfermedad, IC = intervalo de Confianza

### 3.1.7 Efectos adversos serios a medicamentos

De la información obtenida, se encontró que únicamente se reportaron para los pacientes incluidos dentro de la cohorte y el periodo evaluado, 7 eventos asociados al uso de los medicamentos FARMEs biológicos, entre los que se muestra, 3 para de abatacept, 3 a tocilizumab y un evento reportado para adalimumab. Para las demás alternativas no se reportaron eventos de seguridad serios en el programa de farmacovigilancia. Entre los efectos reportados, se encontró reacciones anafilácticas asociadas al uso de la terapia FARME biológico, y otras a infecciones respiratorias. En la tabla 7 se muestra la distribución por medicamento.

### 3.1.8 Costos

Debido a que independientemente de la alternativa de tratamiento utilizada, los pacientes deben tener un seguimiento médico por reumatología, medicina general, químico farmacéutico, psicología y nutrición, estos no representaron un costo diferencial, al igual que los exámenes de laboratorio de seguimiento para el control de la enfermedad (Velocidad de sedimentación globular), requerida para el cálculo del DAS 28. Por lo tanto, se tuvo en cuenta para el costo incremental, los costos de los medicamentos, los derechos a sala y las pre-medicaciones que se pudieran utilizar en casa uno de los casos.

En la tabla 8, se muestran caso uno de los elementos considerados dentro del costo del tratamiento.

**Tabla 7** Frecuencia de eventos adversos serios detectados en los pacientes de la cohorte.

<b>Medicamento</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción (IC 95%)</b>
Abatacept	3	<b>0,11</b> (0,00-0,24)
Adalimumab	1	<b>0,08</b> (0,00-0,24)
Certolizumab	0	<b>0,00</b> (0,00-0,00)
Etanercept	0	<b>0,00</b> (0,00-0,00)
Golimumab	0	<b>0,00</b> (0,00-0,00)
Rituximab	0	<b>0,00</b> (0,00-0,00)
Tocilizumab	3	<b>0,15</b> (0,00-0,32)

IC= Intervalo de confianza

**Tabla 8** Eventos generadores de costo diferenciales para cada alternativa analizada (Durante 6 meses).

<b>Evento generador</b>	<b>Rituxi</b>	<b>Ada</b>	<b>Eta</b>	<b>Certo</b>	<b>Goli</b>	<b>Toci</b>	<b>Aba</b>
Número de atenciones en Sala de aplicación menor a 2 horas		1	1	6	6	6	5
Número de atenciones en Sala de aplicación superior a 2 horas	1						1
Dosis estándar en mg para 6 meses	2000	560	1300	3200	300	4000	6000
Acetaminofén 500 mg	2000						
Metil-prednisolona 500 mg	200						
Difenhidramina 2 mg	50						

Rituxi: Rituximab, Ada: adalimumab, Eta: Etanercept, Certo: Certolizumab, Goli: Golimumab, Toci: Tocilizumab, Aba: Abatacept. mg: miligramo.

En la tabla 9, se muestran los valores por unidad de cada uno de los eventos generadores de costo para el tratamiento de cada una de las alternativas.

**Tabla 9** Costo unitario de los eventos generadores de costo para cada una de las alternativas.

	Mínimo	Medio	Máximo
Atención en sala de aplicación menor a 2 horas		\$311.900	
Atención en sala de aplicación superior a 2 horas		\$525.600	

Rituximab	\$5.301	\$6.457	\$7.122
Adalimumab	\$22.525	\$25.526	\$28.080
Etanercept	\$9.395	\$10.914	\$13.158
Certolizumab	\$5.753	\$5.981	\$6.026
Golimumab	\$42.730	\$50.198	\$52.109
Tocilizumab	\$3.600	\$3.605	\$3.656
Abatacept	\$3.156	\$3.674	\$4.445

Fuente: Datos extraídos del tarifario SOAT vigente para el 2018, y los costos por miligramo de medicamento se calculó de los valores reportados en el SISMED para 2018.

La estimación de los costos asociados a los eventos adversos, los eventos generadores de costos, el costo unitario y el costo total por evento tratado de reacción adversa seria se muestran en la tabla 10.

**Tabla 10** Eventos generadores de costo, costos unitarios, y costo total por evento de reacción adversa seria (infección respiratoria severa)

Evento generador de costo	Unidades	Costo unitario	Costo
Días de Hospitalización	6	\$335.700	\$2.014.200
Tratamiento con Pipe+Tazo	18	\$24.550	\$441.900
Gastos de Laboratorio	1	\$200.000	\$200.000
Otros Gastos	1	\$300.000	\$300.000
COSTO TOTAL			\$2.956.100

Fuente: Adoptado con los valores correspondientes al tarifario SOAT y SISMED 2018, del ejercicio realizado por Huérfano.

### 3.1.9 Disponibilidad a pagar

De acuerdo a la metodología plateada, se calculó los valores máximos del semestre para cada una de las alternativas incluidas en la evaluación y el resultado encontrado fue que el valor máximo estimado de pago para el tratamiento con terapia biológica semestral fue de \$29,124,551, por lo cual, este será el valor usado como umbral para la evaluación de la



alternativa más costo efectiva. Los valores máximos por alternativa se muestran en la tabla 11.

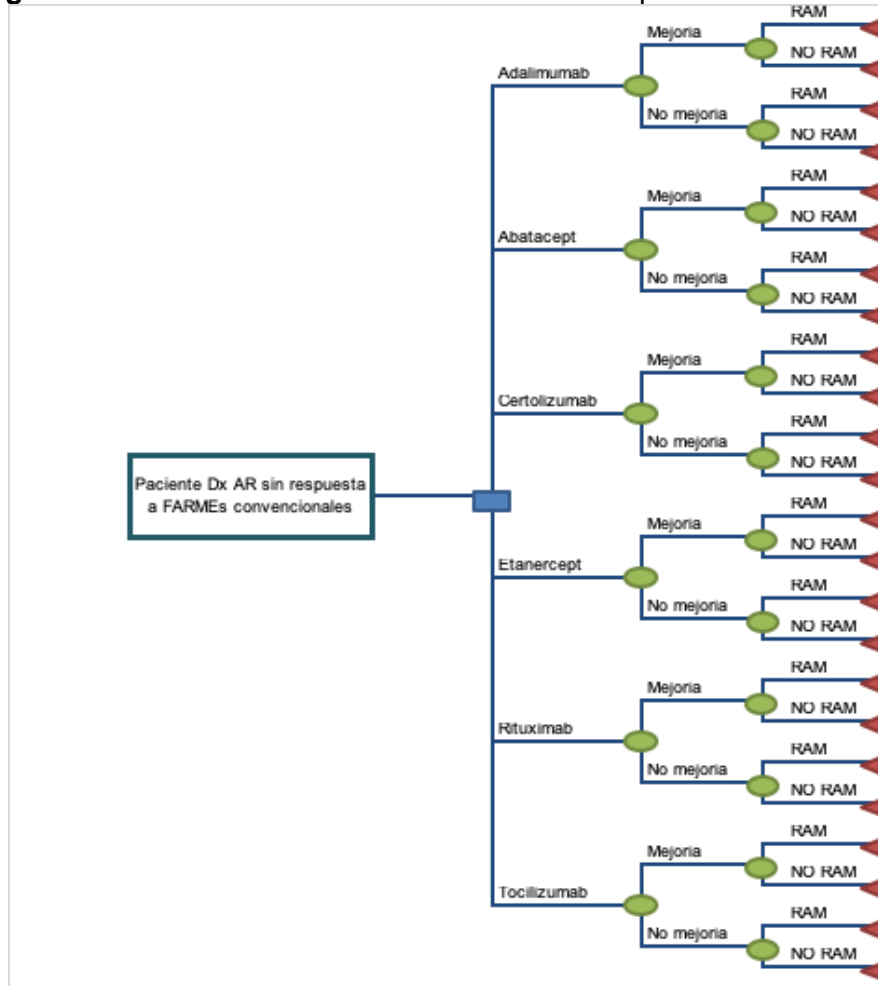
**Tabla 11** Costo máximo cálculo de los tratamientos semestrales

<b>Alternativa</b>	<b>Costo máximo</b>
Rituximab	\$ 14.779.054
Etanercept	\$ 17.428.114
Adalimumab	\$ 16.307.130
Tocilizumab	\$ 16.992.296
Golimumab	\$ 17.514.621
Certolizumab	\$ 21.163.608
Abatacept	\$ 29.124.551

### 3.1.10 Modelamiento

El modelo generado fue adoptado para la información recolectada de efectividad, la cual permitió tener información hasta los primeros 6 meses de tratamiento con los medicamentos biológicos evaluados.

Dentro del modelo se tuvieron en cuenta todos los datos de efectividad (cumplimiento de metas terapéuticas a 6 meses) y seguridad (frecuencia de efectos adversos serios) de la cohorte y los costos asociados a estos resultados de salud. Por lo cual, el modelo se plasma en la figura 13.

**Figura 13** Modelo de árbol de decisiones utilizado para la evaluación económica.

Las variables incluidas en el modelo se encuentran en la tabla 12.

### 3.1.11 Costo efectividad

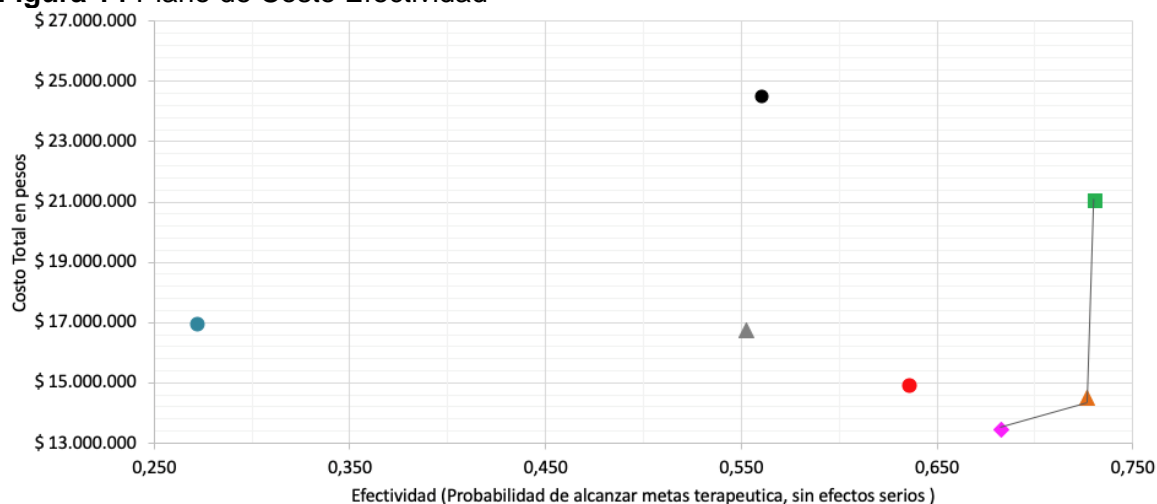
Luego del cálculo de los costos a cada alternativa y las efectividades resultantes se obtuvo la relación de costo efectividad mostradas en la tabla 8. Se destaca que la opción con menor costo de tratamiento fue rituximab con un valor semestral de COP\$13`450.878, y la alternativa más costosa fue abatacept con un costo de COP\$24`465.718. En cuanto a los resultados de efectividad, la alternativa que obtuvo el mejor resultado en salud fue certolizumab pegol con una probabilidad de efectividad de 0,731 y la opción con el menor resultado de efectividad fue de 0,273 para la alternativa golimumab.

**Tabla 12** Variables de efectividad, seguridad y costos incluidos dentro del modelo de árbol de decisiones

Descripción	Variable	Valor base	Rango		Tipo Distribución
			Inferior	Superior	
Probabilidad mejoría con ADALIMUMAB	pMej_Ada	0,692	0,402	0,983	Beta
Probabilidad RAM con ADALIMUMAB	pRAM_Ada	0,080	0,000	0,240	Beta
Costo Tratamiento con ADALIMUMAB	cTTO_Ada	\$14.617.039	\$12.936.083	\$16.046.993	LogN
Costo Tratamiento RAM con ADALIMUMAB	cRAM_Ada	\$2.956.100	\$2.660.490	\$3.251.710	LogN
Probabilidad mejoría con ABATACEPT	pMej_Aba	0,630	0,435	0,824	Beta
Probabilidad RAM con ABATACEPT	pRAM_Aba	0,110	0,000	0,240	Beta
Costo Tratamiento con ABATACEPT	cTTO_Aba	\$24.140.547	\$21.031.453	\$28.766.863	LogN
Costo Tratamiento RAM con ABATACEPT	cRAM_Aba	\$2.956.100	\$2.660.490	\$3.251.710	LogN
Probabilidad mejoría con CERTOLIZUMAB	pMej_Cer	0,731	0,548	0,913	Beta
Probabilidad RAM con CERTOLIZUMAB	pRAM_Cer	0,000	0,000	0,000	Beta
Costo Tratamiento con CERTOLIZUMAB	cTTO_Cer	\$21.020.654	\$20.291.432	\$21.163.608	LogN
Costo Tratamiento RAM con CERTOLIZUMAB	cRAM_Cer	\$2.956.100	\$2.660.490	\$3.251.710	LogN
Probabilidad mejoría con ETANERCEPT	pMej_Eta	0,727	0,567	0,887	Beta
Probabilidad RAM con ETANERCEPT	pRAM_Eta	0,000	0,000	0,000	Beta
Costo Tratamiento con ETANERCEPT	cTTO_Eta	\$14.510.481	\$12.535.379	\$17.428.114	LogN
Costo Tratamiento RAM con ETANERCEPT	cRAM_Eta	\$2.956.100	\$2.660.490	\$3.251.710	LogN
Probabilidad mejoría con GOLIMUMAB	pMej_Gol	0,273	0,000	0,587	Beta
Probabilidad RAM con GOLIMUMAB	pRAM_Gol	0,000	0,000	0,000	Beta
Costo Tratamiento con GOLIMUMAB	cTTO_Gol	\$16.941.248	\$14.700.864	\$17.514.621	LogN
Costo Tratamiento RAM con GOLIMUMAB	cRAM_Gol	\$2.956.100	\$2.660.490	\$3.251.710	LogN
Probabilidad mejoría con RITUXIMAB	pMej_Rit	0,683	0,579	0,788	Beta
Probabilidad RAM con RITUXIMAB	pRAM_Rit	0,000	0,000	0,000	Beta
Costo Tratamiento con RITUXIMAB	cTTO_Rit	\$13.450.878	\$11.138.540	\$14.779.054	LogN
Costo Tratamiento RAM con RITUXIMAB	cRAM_Rit	\$2.956.100	\$2.660.490	\$3.251.710	LogN
Probabilidad mejoría con TOCILIZUMAB	pMej_Toc	0,650	0,421	0,879	Beta
Probabilidad RAM con TOCILIZUMAB	pRAM_Toc	0,150	0,000	0,320	Beta
Costo Tratamiento con TOCILIZUMAB	cTTO_Toc	\$16.301.692	\$16.281.279	\$16.504.539	LogN
Costo Tratamiento RAM con TOCILIZUMAB	cRAM_Toc	\$2.956.100	\$2.660.490	\$3.251.710	LogN

En la figura 14 se muestra el plano de costo efectividad. Destaca que 4 alternativas son dominadas por la alternativa más económica y únicamente 3 forman la frontera de eficiencia (rituximab, etanercept y certolizumab pegol), los ICER generados en esta frontera se muestran en la tabla 13.

**Figura 14** Plano de Costo Efectividad



Punto azul: Golimumab. Punto negro: Abatacept. Rombo Rosa: Rituximab. Punto Rojo: Adalimumab. Triángulo Gris: Tocilizumab. Triángulo Naranja: Etanercept. Cuadro Verde: Certolizumab.

**Tabla 13** Costo efectividad incremental de la frontera de eficiencia

Alternativa	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	ICER
Rituximab	\$13,450,878		0.683		
Etanercept	\$14,510,481	\$ 1,059,603	0.727	0.044	\$24,081,881
Certolizumab	\$21,020,654	\$ 6,510,173	0.731	0.004	\$1,627,543,290

### 3.1.12 Análisis de Sensibilidad

Se realizó análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico de las opciones que se encuentran en la frontera de eficiencia descrita anteriormente.

#### 3.1.12.1 Análisis certolizumab pegol versus etanercept

En la figura 15, se muestra el diagrama de tornado con correspondiente al análisis de sensibilidad determinístico entre las alternativas certolizumab pegol y etanercept. Las variables que más generan una mayor incertidumbre son las probabilidades de

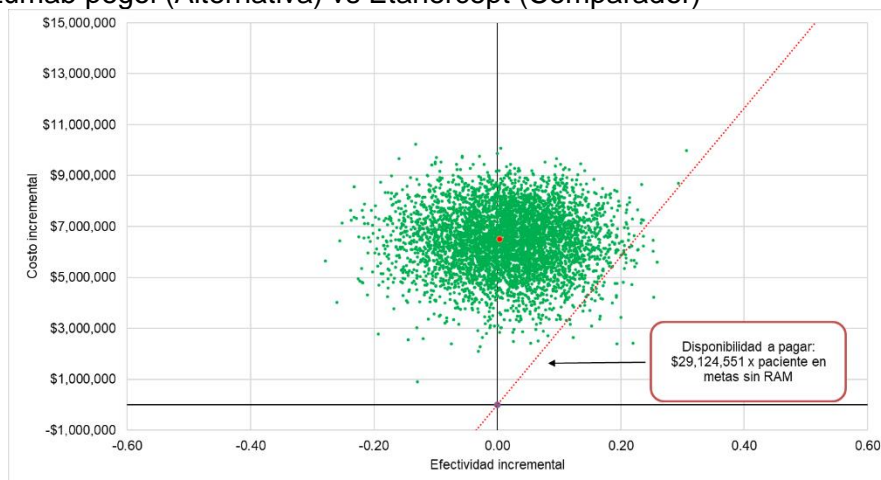
mejoría para ambas alternativas, cada una aportando el 47,4% de la variabilidad al ICER calculado. Se muestra además que el ICER de 0 cruza en 3 de las variables.

**Figura 15** Análisis de sensibilidad determinístico (Certolizumab vs Etanercept)



Se realizó el análisis de sensibilidad probabilístico (figura 16), junto con la disponibilidad a pagar adoptada. Únicamente el 1.0% de las iteraciones del ICER de certolizumab pegol se encuentran por debajo de la disponibilidad a pagar, por lo tanto, esta alternativa no es costo efectiva frente a etanercept.

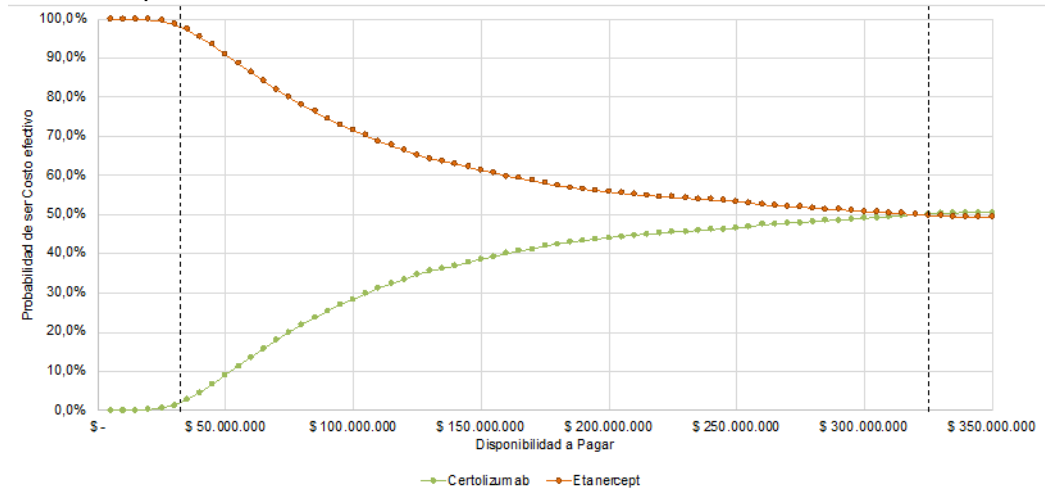
**Figura 16** Plano de Costo -Efectividad Incremental. Simulación de Montecarlo. Certolizumab pegol (Alternativa) vs Etanercept (Comparador)



Debido a la incertidumbre generada por el límite de disponibilidad a pagar adaptado en la evaluación, se realizó la curva de aceptabilidad para las alternativas evaluadas

(figura 17). Se observa que bajo un límite de disponibilidad a pagar de \$325 millones de pesos, la alternativa más probable de ser costo efectivo es etanercept.

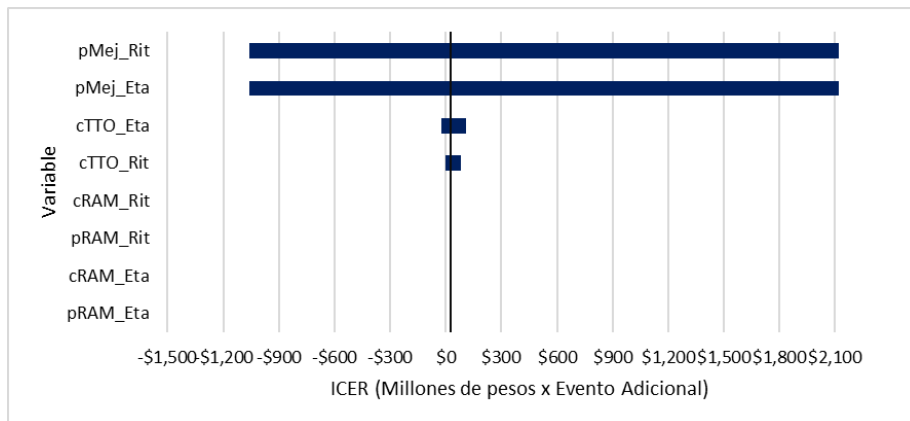
**Figura 17** Curva de aceptabilidad de la comparación certolizumab pegol versus etanercept.



### 3.1.12.2 Análisis etanercept versus rituximab

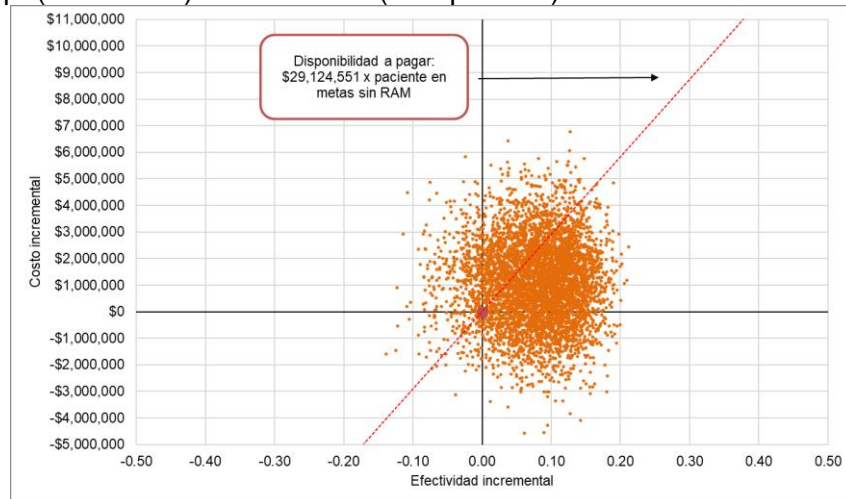
Por lo anterior, se procedió a realizar el análisis de la siguiente pareja en la frontera de eficiencia bajo la misma metodología. Para el análisis de sensibilidad determinístico (ver figura 18), se obtuvo un resultado similar donde las variables que generan más incertidumbre en el modelo, son las probabilidades de mejoría de las alternativas, cada una aportando el 47,8% de la variabilidad. En esta comparación 4 variables cruzan en valores de ICER de 0.

**Figura 18** Análisis determinístico de las alternativas Etanercept y Rituximab

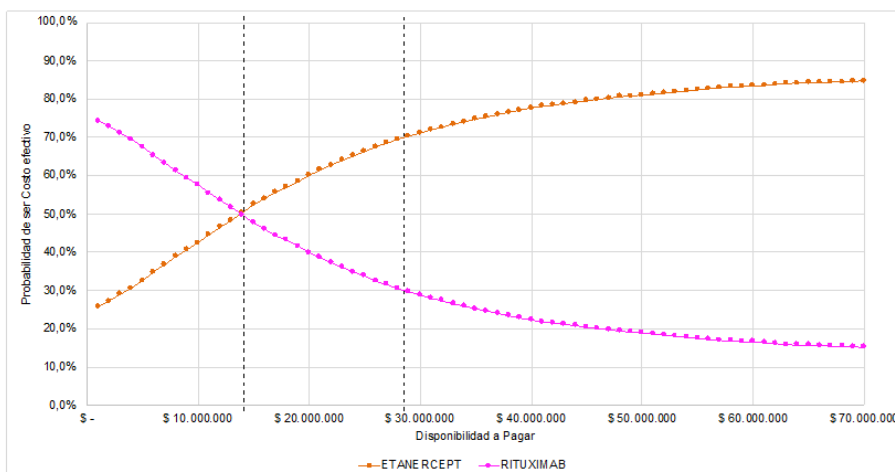


En el análisis de sensibilidad probabilístico (figura 19), en el 75.0% de los ICER estuvo por debajo de la disponibilidad a pagar adaptada, lo que sugiere que la alternativa etanercept es la alternativa costo efectiva frente a rituximab.

**Figura 19** Plano de Costo -Efectividad Incremental. Simulación de Montecarlo. Etanercept (Alternativa) vs Rituximab (Comparador)



Para realizar el análisis de sensibilidad de la disponibilidad a pagar, se construyó la figura 20. En esta se observa que, bajo la disponibilidad a pagar adoptada, etanercept tiene el 70% de los escenarios a favor de ser costo-efectivo, incluso, es la opción más eficiente en disponibilidades a pagar superiores a los \$14,000,000. Sin embargo, a disponibilidades a pagar inferiores a \$14 millones, la alternativa costo efectiva, podría ser rituximab.

**Figura 20** Costo efectividad por disponibilidad a pagar

Comparación entre Etanercept (Alternativa) y Rituximab (Comparador). Líneas verticales corresponden al intercepto de la probabilidad de costo efectividad del 50% y de la disponibilidad a pagar definida para la aceptación.

### 3.1.13 Minimización de costos

Teniendo en cuenta que, los resultados de efectividad hallados y comparados en la sección 3.1.6, donde no se encontró diferencias significativas entre las alternativas analizadas, es pertinente realizar un abordaje desde la perspectiva de la minimización de costos, con el fin de hallar la opción más favorable para el contexto colombiano.

Con los datos incluidos en el modelo anteriormente señalado, se calculó el costo semestral de las alternativas disponibles para el análisis. Se excluyó el análisis el costo de infliximab debido a que no fue usado como inicio de terapia en la cohorte evaluada.

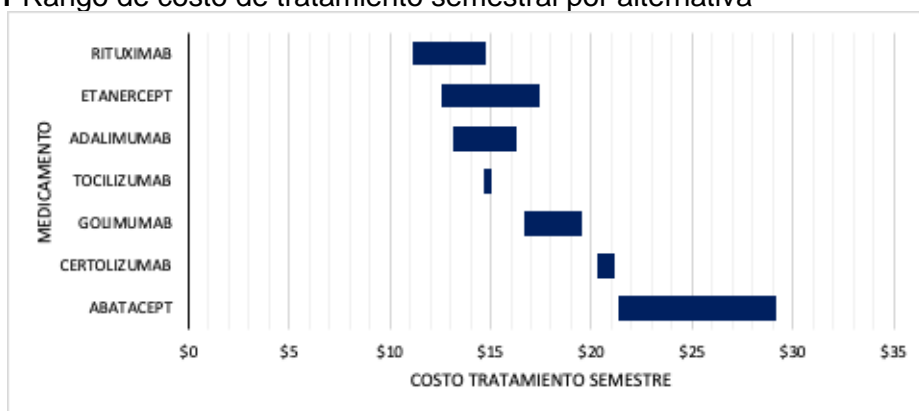
La alternativa más económica bajo el escenario de evaluación fue rituximab con un costo semestral de COP\$13`450.878, mientras que la alternativa más costosa fue abatacept que para obtener un resultado en salud similar presentó un costo semestral de COP\$24`465.718. Los demás costos de tratamiento semestral se muestran en la tabla 14 y se visualizan gráficamente en la figura 21.



**Tabla 14** Costo semestral por alternativa evaluada

Alternativa	Costo tratamiento semestre
Rituximab	\$ 13.450.878
Etanercept	\$ 14.510.481
Adalimumab	\$ 14.853.527
Tocilizumab	\$ 16.745.107
Golimumab	\$ 16.941.248
Certolizumab	\$ 21.020.654
Abatacept	\$ 24.465.718

**Figura 21** Rango de costo de tratamiento semestral por alternativa



### 3.2 Análisis de Impacto presupuestal

Se realizó el análisis comparativo entre el escenario actual (el costo con las alternativas iniciadas) y el escenario alternativo, donde se pretende aumentar los casos de inicio con rituximab, con el fin de observar el impacto en el presupuesto para el país.

Los parámetros utilizados dentro del modelo de análisis de impacto presupuestal se encuentran en la tabla 15.

**Tabla 15** Parámetro de análisis del impacto presupuestal nivel país

Población colombiana <sup>a</sup>	Prevalencia AR <sup>b</sup>	Incidencia uso TB <sup>b</sup>	Población objetivo
48'258.494	0,23%	7,1 X 1.000 Pac	789

Fuente: Población Colombiana 2018: DANE 2019. Tasa de Incidencia: Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Artritis reumatoide refractaria. Siglas: AR=Artritis Reumatoide. TB= Terapia biológica.

Bajo los parámetros utilizados teniendo en cuenta los resultados de uso de terapias biológicas en la cohorte, se tiene que el costo del primer semestre del escenario actual para el tratamiento de artritis reumatoide con terapias FARMES biológicas es de COP\$26.179 millones durante el primer año. Esto teniendo en cuenta que se iniciarían un total de 789 casos nuevos con artritis reumatoide refractaria a las terapias convencionales. El escenario alternativo, el costo desciende a COP\$25.349 millones, lo que representa un ahorro neto de 3,2%. La tabla 16 muestra el aporte de costos de cada una de las alternativas al costo de los escenarios comparados para el país durante el primer año de implementación.

**Tabla 16** Escenarios del análisis de impacto presupuestal, descripción de las alternativas

Alternativa	Costo anual*	Escenario inicial		Alternativo 1 (20%)	
		N (789)	Costo sub*	N (789)	Costo sub*
Adalimumab	\$29,7	49	\$1.456	39	\$1.159
Abatacept	\$48,9	102	\$4.991	81	\$3.963
Certolizumab	\$42,0	98	\$4.120	78	\$3.279
Etanercept	\$29,0	125	\$3.628	200	\$5.797
Rituximab	\$26,9	298	\$8.017	298	\$8.023
Tocilizumab	\$33,5	76	\$2.545	60	\$2.009
Golimumab	\$33,9	42	\$1.423	33	\$1.118
<b>Costo total</b>		<b>\$26.179</b>		<b>\$25.349</b>	
<b>Impacto neto</b>				<b>\$830</b>	
<b>% Impacto</b>				<b>3,2%</b>	

\*Valores de dinero en millones de pesos

Para el largo plazo, y generando una implementación del cambio de las opciones más económicas se tiene que, para un periodo de 5 años, se tendría un ahorro acumulado de COP\$11.662 millones bajo un modelo de implementación del 20% anual, durante los años de implementación. Los valores generados año tras año, se muestran en la tabla 17.

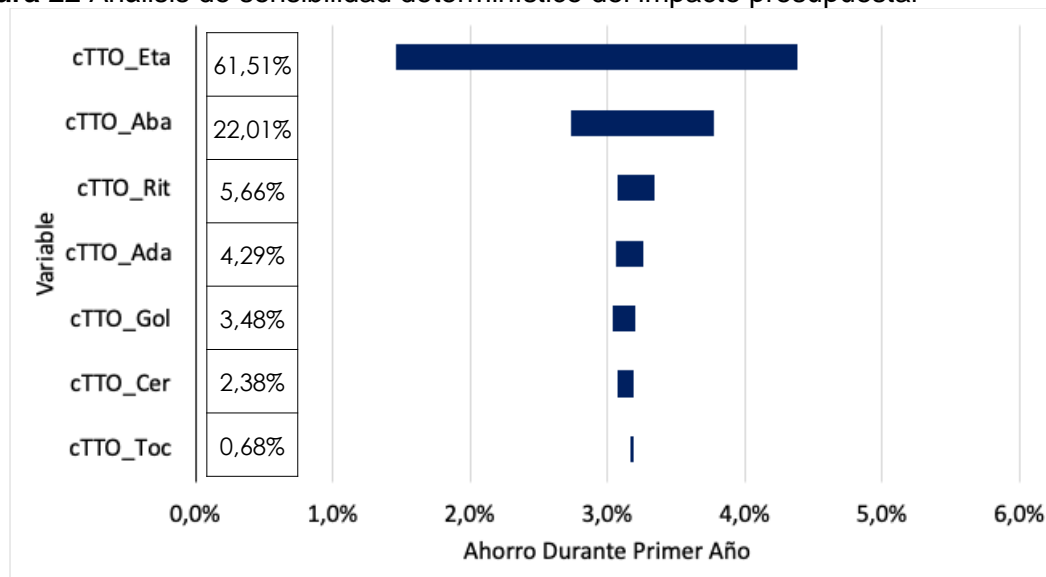
**Tabla 17** Impacto presupuestal de las alternativas más económicas para el contexto colombiano.

	Casos nuevos	% Implementación	Costo Sin intervención*	Costo Alternativo*	Ahorro anual*	% Ahorro Anual	Ahorro acumulado*	% Ahorro Acumulado
<b>Año 0</b>	789	0%	\$26.034	\$31.983				
<b>Año 1</b>	789	20%	\$26.034	\$25.349	\$685	2,6%	\$685	2,6%
<b>Año 2</b>	800	40%	\$26.407	\$24.921	\$1.486	5,6%	\$2.171	4,1%
<b>Año 3</b>	812	60%	\$26.769	\$24.487	\$2.282	8,5%	\$4.453	5,6%
<b>Año 4</b>	825	80%	\$27.198	\$24.073	\$3.126	11,5%	\$7.578	7,1%
<b>Año 5</b>	837	100%	\$27.703	\$23.620	\$4.083	14,7%	\$11.662	8,7%

\*Valores de dinero en millones de pesos

El análisis de sensibilidad del parámetro de ahorro durante el primer año de implementación se muestra en la figura 22, la cual evidencia que la variable con mayor relevancia es el costo de etanercept. El ahorro se espera que oscile entre el 1,4% y el 4,4%.

**Figura 22** Análisis de sensibilidad determinístico del impacto presupuestal





## 4. Discusión

Este trabajo utilizó un modelo de costo efectividad basado en datos de la práctica clínica en el tratamiento de artritis reumatoide refractaria a las terapias con FARMES convencionales. Se realizó una evaluación primaria de los datos de efectividad y seguridad de una cohorte atendida en un centro de salud ambulatorio ubicado en Colombia, se realizó un costeo para cubrir la perspectiva del sistema general de salud, ubicando los costos directos médicos y excluyendo los costos indirectos asociados a la terapia farmacológica analizada. Y al final se obtuvo una comparación de las efectividades y de los costos, y se revisó el impacto presupuestal para el escenario de uso de la alternativa más eficiente.

Cabe resaltar varios aspectos sobre la conformación de la cohorte analizada, primero, existe una concordancia de las distribuciones de mujeres y hombres y los rangos de edad a lo reportado en la cuenta de alto costo del Colombia para el año 2018(4). Es importante resaltar además que los pacientes que presentan criterios pronósticos negativos, suelen no responder de una manera adecuada a las terapias convencionales usadas en primera línea para el manejo de la enfermedad, por lo que es entendible que exista un alto porcentaje de pacientes con marcadores de FR y AntiCCP positivo(25). Otro dato a resaltar es el número de pacientes que iniciaron rituximab el cual fue superior a las demás alternativas, contrario a lo recomendado por las guías internacionales (25) y la misma guía colombiana para el manejo de la artritis reumatoide con fallo a los FARMES convencionales(16), las cuales recomiendan el uso como primera línea de anti-TNF.

La elección de la medida de efectividad, puede suponerse la adecuada, debido a que el uso de otras medidas de efectividad en artritis reumatoide como las tasas de respuesta de ACR 20, ACR 50 o ACR 70, resulta poco adecuado para la modelización (48). Por lo que el uso de la escala DAS 28, asociada a la proporción de pacientes han estado en metas, podría suponer un acercamiento más directo al estado de salud final del paciente.

Los resultados de efectividad muestran similitud de efectividades entre las alternativas propuestas para el análisis. Resultado que va en concordancia con lo presentado por el grupo de Singh (49), en su revisión sistemática publicada en bajo la metodología Cochrane, donde se encontró que los medicamentos biológicos en pacientes que no eran respondedores a los FARMES convencionales, presentaban similar eficacia en términos de alcanzar metas terapéuticas por medio de la medición del DAS. Esto excluyendo los datos de golimumab, que van en contra vía a lo mostrado por los ensayos clínicos de efectividad, por lo que debido a las condiciones particulares de los pacientes que se les inició esta alternativa y por el tamaño de muestra reducido, este resultado en particular, puede estar alejado de la efectividad real que presenta esta alternativa en la práctica clínica.

Debido a que la información de efectividad recolectada proviene de datos observacionales de la práctica clínica, el sesgo es mayor si es comparado con la información extraída de ensayos clínicos aleatorizados. La principal fortaleza de realizar un análisis de costo-efectividad con información de tratamientos de la práctica clínica, es la diversificación de la población, por tanto representa fielmente la práctica médica, lo que a su vez puede proporcionar una mayor validez externa (50). Sin embargo, a su vez presenta la debilidad de no comparar grupos de igual tamaño tratados bajo las mismas condiciones, lo que conlleva a perder validez interna, lo que finalmente se traduce en perder poder de inferencia causa-efecto (50).

Como limitante, el número de pacientes que se incluyó dentro de cada una de las alternativas evaluadas es reducido, factor que influye en la precisión de los resultados de efectividad clínica. Es de anotar que lo mencionado por Puig (51), la relación de costo-efectividad, muy a menudo se encuentra influenciada más por la efectividad, que por los costos de las intervenciones, y se ha demostrado, que el 62% de los problemas metodológicos encontrados en las evaluaciones económicas presentadas al departamento de salud y cuidado de Australia, se encuentran relacionados con la incertidumbre de las medidas de efectividad usadas en los estudios(52). Sin embargo, si la tendencia de los resultados se mantiene, el hecho de tener una muestra mayor de pacientes, disminuiría la incertidumbre con respecto a los resultados en salud y probablemente los resultados sean

muy cercanos a los publicados hasta el momento, ratificando que no hay diferencias significativas en efectividad en este grupo de fármacos(49).

Cabe resaltar que, debido a la existencia de esta limitación, se realizó un análisis de minimización de costos como análisis secundario y posteriormente el impacto presupuestal.

Por lo anterior, aun cuando existen dificultades en la validación de los resultados de efectividad, su precisión es baja y presenta un alto riesgo de sesgo, no se puede descartar la relevancia de los hallazgos debido a que presenta un alto valor para la toma de decisiones dentro del contexto determinado.

Sobre los efectos adversos serios encontrados en la cohorte, aunque es poca la información que se extrajo directamente de ella, era un resultado esperado, debido a que los programas de farmacovigilancia suelen tener un índice de subreporte elevado el cual pueden representar el 73% de los casos realmente presentados (53). No obstante, existe evidencia como la publicada en la revisión sistemática de Singh et al, el cual demostraron que no existe una diferencia en los perfiles de seguridad en cuanto a la aparición de efectos adversos serios entre los medicamentos biológicos(49).

Existe una limitante en la interpretación de los resultados de los costos, dado que el abordaje de los costos directos médicos asociados a la utilización de las intervenciones es solo una parte del impacto económico generado por la enfermedad, se ha reportado que los costos indirectos (ej. pérdida de productividad) pueden alcanzar el 70% del impacto económico (54). Sin embargo, se ha descrito que el costo de los tratamientos con FARMEs biológicos aporta cerca del 90% de los costos directos médicos en el tratamiento de artritis reumatoide(54).

El modelo utilizado para la estimación de los costos se ajustó a la información obtenida durante el desarrollo del trabajo, y aunque de preferencia se recomiendan otros abordajes como modelos de Markov o simulación de eventos discretos, se utilizó la metodología de árbol de decisiones, la cual se ha aplicado anteriormente en estudios de costo efectividad, como por ejemplo el planteado en la guía de práctica clínica de artritis reumatoide de Colombia (16) u otros encontrados por la revisión sistemática de evaluaciones económicas

realizada por Tosh y colaboradores(55). Aunque este puede generar algunas limitaciones como la incertidumbre del horizonte temporal fijado y los costos anuales que suelen ser utilizados para comparar alternativas de forma más sencilla.

Debido a la naturaleza de la enfermedad, se ha recomendado analizar los tratamientos de artritis reumatoide en periodos largos de tiempo, debido a la alta variabilidad presentada en la presentación de la enfermedad. Por lo tanto, evaluaciones cortas de tiempo suponen una limitación de la validez y la utilidad de los resultados(51).

Los resultados del análisis de costo efectividad muestra que la alternativa costo efectiva es etanercept, escenario que se encuentra en concordancia por la evaluación de Huérfano(17), el cual evaluó el mismo escenario, sin embargo, con menos medicamentos y bajo información de la literatura. En contraste, presenta un resultado distinto a lo evaluado por Cubillos y colaboradores(18), que resultó que Adalimumab, era la opción más costo efectiva, con la limitación que solo incluyó los medicamentos Anti TNF, dejando a la mitad de las alternativas por fuera de la evaluación. Es de destacar que la alternativa siguiente en prioridad de uso resultó ser rituximab, alternativa que no se ha tenido en cuenta en los estudios anteriormente mencionados.

Como complemento al resultado de costo efectividad y teniendo en cuenta que no se presentó una diferencia significativa en la efectividad y seguridad entre las alternativas, y adicionalmente como se mencionó en la sección 3.1.6, fue justificado complementar el análisis bajo el abordaje desde el punto de vista de la minimización de costos, que se considera un caso particular de los análisis de costo efectividad (56).

El resultado final de la minimización de costos, obteniendo como alternativa más económica fue rituximab, resultado novedoso para el país, debido a que las evaluaciones económicas publicadas, pocas han incluido al rituximab dentro de sus análisis, como el caso de Quintana et al, donde evaluó adalimumab, etanercept e infliximab bajo el mismo caso base de evaluación(15) o el caso de Cubillos et al (18). Sin embargo, existe evidencia relacionada en el Reino Unido que confirma que la opción dominante para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide refractaria a terapias con FARMES convencionales es el rituximab (57).



## **5. Conclusiones y recomendaciones**

### **5.1 Conclusiones**

Aunque existe un perfil similar de la cohorte en términos sociodemográficos a la población reportada en CAC, la prescripción de medicamentos biológicos está direccionada a pacientes con mal pronóstico clínico y la IPS responsable tiene una tendencia a la prescripción de rituximab.

El mayor impacto al costo del tratamiento de las alternativas evaluadas, fue el costo de los medicamentos biológicos que, en el caso de estudio, representó el 93,2% del costo total de cada una de las alternativas.

Desde la perspectiva del tercer pagador y un horizonte temporal de 6 meses, el uso de etanercept se presenta que la opción más costo-efectiva para el manejo de pacientes con artritis reumatoide refractaria a las terapias convencionales sobre las demás alternativas evaluadas. Sin embargo, la alternativa más económica, desde un enfoque de minimización de costos, resultó ser rituximab.

Adicionalmente, se encontró que en el escenario de modificar los hábitos de prescripción médica favoreciendo las alternativas más eficientes en los pacientes que iniciaran terapia biológica en las mismas condiciones de la cohorte, se tendría un ahorro cercano a los COP\$830 millones durante el primer año de implementación, lo que correspondería a una eficiencia de los recursos del 3,2%, sobre lo invertido en los inicios de terapia biológica.

## 5.2 Recomendaciones

Se recomienda para posteriores análisis ampliar el tiempo de seguimiento de la cohorte, debido a que puede haber diferencias en los resultados en largos periodos de tiempo. Adicionalmente, se recomienda ampliar la ventana temporal con el fin de incluir más pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, y así dar más robustez al modelo y disminuir los casos de exclusión de alternativas analizadas.

Se recomienda en próximas investigaciones incluir además de los medicamentos biológicos acá descritos, el uso de las nuevas alternativas terapéuticas para el grupo de pacientes como el tofacitinib, y el baricitinib.

Se recomienda para posibles investigaciones futuras, realizar trabajos prospectivos con el fin de poder capturar los datos de seguridad clínica de la cohorte de estudio con el fin de no depender de información indirecta como la información mostrada en los ensayos clínicos aleatorizados.

# Bibliografía

1. *M.H. Weisman. Definition and Classification. Chapter 2. In: Rheumatoid Arthritis. p. 4–92011.*
2. *A. Rajagopalan. A Review on Neurobiomechanical Changes in Rheumatoid Arthritis. :3018783(2018);*
3. *E. Neumann, K. Frommer, M. Diller, U. Müller-Ladner. Rheumatoid arthritis. Z Rheumatol [Internet]. **376(9746)**:1–6(2018); Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4)*
4. *F.C. de enfermedades de alto Costo. Situación de la Artritis Reumatoide en Colombia. 2016.*
5. *F. Matcham, I.C. Scott, L. Rayner, M. Hotopf, G.H. Kingsley, S. Norton, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum [Internet]. **44(2)**:123–30(2015); Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.001>*
6. *U. States, N.D. Bank, R. Diseases, U. States, U. Kingdom. Economic Impact and Disability Issues. :26–7(2018);*
7. *T. Dalgleish, J.M.G.. Williams, A.-M.J. Golden, N. Perkins, L.F. Barrett, P.J. Barnard, et al. Pharmacotherapy: A pathophysiology approach. Vol. 136, Journal of Experimental Psychology: General. 23–42 p.2007.*
8. *MINSAL. EVIDENCIA DISPONIBLE Condición de Salud: Artritis Reumatoide Refractaria Tecnología Sanitaria Evaluada: Baricitinib , Certolizumab pegol , Sarilumab y Tocilizumab . Santiago de Chile; 2018.*

9. P. Alba, I. Exeni. [The modern Paradigm of Rheumatoid Arthritis]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* [Internet]. **70(1):5–6(2013)**; Available from: <http://search.bvsalud.org/portal/resource/en/mdl-23920095>
10. N. Montoya, L. Gómez, M. Vélez, D. Rosselli. Costos directos del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en Medellín, Colombia. *Rev Colomb Reumatol.* **18(1):26–33(2011)**;
11. M. Moreno Viscaya, A. Mejía Mejía, H.E. Castro Jaramillo. *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud*. Instituto de Evaluación Tecnología en Salud. 2014.
12. O. Bernal, S. Barbosa. La nueva reforma a la salud en Colombia: el derecho, el aseguramiento y el sistema de salud. *Salud Publica Mex* [Internet]. **57(5):433–40(2015)**; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26545005>
13. M. Stevenson, R. Archer, J. Tosh, E. Simpson, E. Everson-Hock, J. Stevens, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifyin. *Health Technol Assess* [Internet]. **20(35):1–610(2016)**; Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med12&NEWS=N&AN=27140438>
14. A. Hidalgo-Vega, R. Villoro, J.A. Blasco, P. Talavera, B. Ferro, O. Purcaru. Cost-utility analysis of certolizumab pegol versus alternative tumour necrosis factor inhibitors available for the treatment of moderate-to-severe active rheumatoid arthritis in Spain. *Cost Eff Resour Alloc* [Internet]. **13(11)(2015)**; Available from: <http://www.resource-allocation.com/content/pdf/s12962-015-0037-9.pdf>
15. J.D. Rueda, H.A. Caceres, G. Quintana, J.P. Restrepo, D. Rosselli. *Economic Evaluation of the Treatment of Rheumatoid Arthritis With Anti-Tnf Biological Therapies in Colombia*. *Value Heal.* **14(3):A129(2011)**;
16. Ministerio de salud y protección social. *Guia de Practica Clinica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide*. *Guia Complet.* :876(2014);
17. C.R. Huerfano Herrera. *Evaluación económica del uso de medicamentos biológicos en el tratamiento de segunda línea de la Artritis Reumatoidea en Colombia*,

- enmarcada en el análisis del proceso de inclusión del etanercept en el POS. :1–76(2014);
18. L. Cubillos, J.P. Álvarez, J.P. Cardona, F.N. Díaz-piraquive, J.L. González. Análisis costo versus efectividad del Etanercept, Infliximab y Adalimumab, en pacientes con artritis reumatoide refractaria. :1–46.
  19. A.M. López. ARTRITIS REUMATOIDE. Rev MEDICA COSTA RICA Y Centroam. (607):523–8(2013);
  20. P. Jobanputra, N.H.S. Research, D.H.T.A. Programme, N.C.C.H.T. Assessment. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Business [Internet]. 6(21)(2002); Available from: <http://www.hta.ac.uk/pdfexecs/summ621.pdf>
  21. P. Guarnizo. Caracterización epidemiológica de la artritis idiopática juvenil y refractariedad a dmard en una institución en bogotá. (2015);
  22. D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman, J. Funovits, D.T. Felson, C.O. Bingham, et al. Arthritis & Rheumatism. 62(9):2569–81(2010);
  23. M.N.P. I, R. Más, F. Ii, S. Mendoza, C. Iii. Fisiopatología , tratamiento y modelos experimentales de artritis reumatoide Pathophysiology , treatment and experimental models of rheumatoid arthritis. 45(2):297–308(2011);
  24. J.A. Singh, K.G. Saag, S.L.B. Jr, E.A. Akl, R.R. Bannuru, M.C. Sullivan, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. (2015);
  25. J.S. Smolen, R. Landewé, J. Bijlsma, G. Burmester, K. Chatzidionysiou, M. Dougados, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2016 update. :960–77(2017);
  26. and P.L.C.M. van R. Jaap Fransen, Gerold Stucki. Rheumatoid Arthritis Measures. 49(5):214–24(2003);
  27. B. Wells. Pharmacotherapy Handbook.. 9th ed. McGraw Hill. 976 p.2015.
  28. S. YAMAZAKI, Y. TANIGAWARA. MICROMEDEX Healthcare Series. Igaku Toshokan. (2012);
  29. N. Gómez Rodríguez. Repercusión socioeconómica de la artritis reumatoide. An Med Interna. 20(3):111–3(2003);
  30. K.M. Rabarison, C.L. Bish, M.S. Massoudi, W.H. Giles. Economic Evaluation

- Enhances Public Health Decision Making. Front Public Heal.* **3(June)**:1–5(2015);
31. A. Fernandez et al. *Fundamentos de los estudios de costo de la enfermedad: valoración actual del costo del glaucoma. Rev Cuba Med Gen Integr [Internet].* **26(3)**(2010); Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252010000300007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252010000300007)
  32. A. Ortega. 2.11. *Farmacoeconomía*. In: *Farmacía Hospitalaria*.
  33. R. Edlin, C. McCabe, C. Hulme, P. Hall, J. Wright. *Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment: A Practical Course*. 2015.
  34. S. Goodacre, C. McCabe. *An introduction to economic evaluation. Emerg Med J.* **19**:198–201(2002);
  35. A. Ávila Reina. *Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal.* :1–28(2014);
  36. L.M. Azzopardi, L. Grech, M. Rogers. *Pharmaceutical care issues of rheumatoid arthritis patients. Pharmaceutical Care Issues of Patients with Rheumatoid Arthritis: From Hospital to Community.* 53–69 p.2016.
  37. S.E.C. and R.D. Alan Brennan. *A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. Health Econ.* **15**:1295–1310(2006);
  38. C. et al Naranjo. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther.* :239–45(1981);
  39. R. Lenz-Alcayaga. *Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: Aspectos introductorios. Rev Med Chil.* **138(SUPPL. 2)**:88–92(2010);
  40. C. Nguyen, M. Mendes, M. Bounthavong, M. Christopher, A. Morreale. *COST-UTILITY ANALYSIS OF TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS USING A MARKOV MODEL: PMS28. Value Heal [Internet].* **13(3)**:A127–8(2010); Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=ovftk&NEWS=N&AN=00126418-201005000-00633>
  41. S. Eckermann, J. Karnon, A.R. Willan. *The value of value of information: Best informing research design and prioritization using current methods. Pharmacoeconomics.* **28(9)**:699–709(2010);
  42. Z. Philips, L. Ginnelly, M. Sculpher, K. Claxton, S. Golder, R. Riemsma, et al. *Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology*

- assessment. *Health Technol Assess (Rockv)*. **8(36)**(2004);
43. S. Scholz, T. Mittendorf. Modeling rheumatoid arthritis using different techniques - a review of model construction and results. *Health Econ Rev*. **4(1)**:1–16(2014);
  44. R. Edlin, C. McCabe, C. Hulme, P. Hall, J. Wright, R. Edlin, et al. Probability Distributions for Effectiveness Parameters. In: Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment. Suiza: Springer International Publishing; p. 87–1042015.
  45. R. Edlin, C. McCabe, C. Hulme, P. Hall, J. Wright, R. Edlin, et al. Probability Distributions for Cost and Utility Parameters. In: Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment. Suiza: Springer International Publishing; p. 105–182015.
  46. A.H. Briggs. Statistical approaches to handling uncertainty in health economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. **16(6)**:551–61(2004);
  47. DANE. Censo Nacional de Población y Vivienda. ¿Cuántos Somos? [Internet]. 2019. Available from: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/censo-nacional-de-poblacion-y-vivenda-2018/cuantos-somos>
  48. A. Maetzel, P. Tugwell, M. Boers, F. Guillemin, D. Coyle, M. Drummond, et al. Economic evaluation of programs or interventions in the management of rheumatoid arthritis: defining a consensus-based reference case. *J Rheumatol [Internet]*. **30(4)**:891–6(2003); Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=12672224>
  49. J.A. Singh, A. Hossain, E. Tanjong Ghogomu, A.S. Mudano, P. Tugwell, G.A. Wells. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: A Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev*. **2016(11)**(2016);
  50. G. Drummond, M.E., Sculpher, M.J., Torrance. Methods for The Economic Evaluation of Health Care Programme. *J Epidemiol Community Heal*. (2006);
  51. J. Puig Junoy. La evaluación económica de medicamentos en reumatología: objetividad, transparencia y utilidad. *Rev española Reumatol Órgano Of la Soc Española Reumatol*. **31(7)**:413(2004);

52. S.R. Hill, A.S. Mitchell, D.A. Henry. *Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analyses: A review of submissions to the Australian pharmaceutical benefits scheme. J Am Med Assoc.* **283(16)**:2116–21(2000);
53. R.S.S. Papale. *Manual de Buenas Practicas de Farmacovigilancia.* Farmacológicas E, editor. Buenos Aires; 790 p.2018.
54. F.N. Sarabia. *An álisis econ ómico en un ser vicio de r eumatología : an álisis de costes en ar tr itis r eumatoide.* :45–6.
55. J. Tosh, M. Stevenson, R. Akehurst. *Health Economic Modelling of Treatment Sequences for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. Curr Rheumatol Rep.* **16(10)**:1–19(2014);
56. A.M. Gálvez González. *La farmacoeconomía en la eficiencia de la Salud Pública. Rev Cuba Salud Publica.* **25(1)**:81–5(1999);
57. K. Malottki, P. Barton, A. Tsourapas, A.O. Uthman, Z. Liu, K. Routh, et al. *Adalimumab, etanercept, infiximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess (Rockv).* (2011);