



SISALRIL
**Superintendencia de Salud
y Riesgos Laborales**

**Evaluación de Tecnologías Sanitarias:
Agentes biológicos para el tratamiento de
adultos con Artritis Reumatoide con
respuesta inadecuada a Fármacos
Modificadores de la Enfermedad
convencionales**

Noviembre 2023

Siglas y abreviaturas

ACR	American College of Rheumatology
AR	Artritis Reumatoide
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	Canada's Drug and Health Technology Agency
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CNSS	Consejo Nacional de la Seguridad Social
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DIGEMAPS	Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios
DMARDs	Disease-Modifying agents for Rheumatoid Disease / Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
EA	Efectos Adversos
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EE	Evaluaciones Económicas
EMA	European Medicine Agency
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
EULAR	European League Against Rheumatism
FARME	Fármacos Modificadoras de la Enfermedad
FARMEBio	Fármacos Modificadores de la Enfermedad Biológicos
FARMEc	Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales
FARMESies	Fármacos Modificadores de la Enfermedad Sintéticos Específicos
FDA	Food and Drug Administration
GBD	Global Burden of Disease
GPC	Guías de Práctica Clínica
HAQ	Health Assessment Questionnaire
ICER	Ratio de Coste-efectividad Incremental
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDSS	Plan de Servicios de Salud
QALY	Quality-adjusted life year
RS	Revisión Sistemática
SISALRIL	Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales

TNF	Factor de Necrosis Tumoral/ Tumor Necrosis Factor
TNF- α	Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α).
TRIPDATABASE	Translating Research into Practice

Resumen Ejecutivo

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica (de larga duración) que afecta sobre todo a las articulaciones y tejidos circundantes, causando inflamación y síntomas como dolor, hinchazón, rigidez y pérdida de funciones. Esta enfermedad tiene un impacto significativo en la función de calidad de vida y se encuentra relacionada a la discapacidad física. Hasta el momento, no se saben las causas específicas de la Artritis Reumatoide (AR), pero los principales factores de riesgo que se conocen son el tabaquismo, la obesidad, la herencia genética, el sexo femenino y la edad. El diagnóstico de esta enfermedad consta de varios exámenes de laboratorio y pruebas de imágenes.

La AR suele ocurrir en la sexta década de la vida y afecta entre dos y tres veces más a las mujeres que a los hombres. En la República Dominicana la prevalencia¹ de esta enfermedad en 2019 es de 151.96, siendo para las mujeres de 204.11 y para los hombres de 100.39, según los datos del Global Burden of Disease. El tratamiento de la AR requiere atención médica de un experto en artritis (reumatólogo) por largo tiempo.

Los agentes biológicos son un grupo de fármacos que suprimen el sistema inmunológico y reducen la inflamación en las articulaciones. Al reducir la inflamación el objetivo es ayudar a prevenir el daño a las articulaciones, reduciendo los signos y síntomas de la AR y retardando la progresión de la enfermedad. El objetivo de este documento es evaluar la eficacia en seguridad de agentes biológicos (Adalimumab, Abatacept, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Rituximab y Tocilizumab) en el tratamiento de adultos con Artritis Reumatoide con respuesta inadecuada a Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc), a fin de emitir una conclusión técnica respecto a su uso en el Sistema Dominicano de Seguridad Social (SDSS), mediante la identificación de los resultados clínicos, recomendaciones de las guías de práctica clínica y conclusiones de la agencia de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS).

A fin de cumplir con el objetivo planteado se realizó una búsqueda de evidencia científica en las bases de datos de, PUBMED, TRIPDATABASE y BRISA, a fin de responder la pregunta de investigación (PICO). Adicional a esto se realizaron búsquedas en la FDA y EMA, páginas de agencias de ETS como, NICE, CADTH y IQWiG.

En los resultados se obtuvo que los agentes biológicos más metotrexato en comparación con placebo más metotrexato para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis Reumatoide (AR) con respuesta inadecuada a Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc), fueron más efectivos en la mejoría de los signos y síntomas de la enfermedad en desenlaces de criterios de respuesta del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR, American College of Rheumatology) ACR 50, del Cuestionario de Valoración Funcional (HAQ, Health Assessment Questionnaire) HAQ, PGA (Patient Global Assessment), la remisión de la AR, progresión radiológica y mejor manejo de eventos adversos. En cuanto, al uso de agentes biológicos en monoterapia se obtuvo una mejoría en cuanto a los desenlaces evaluados, sin embargo, esta no fue de gran magnitud, a diferencia del beneficio clínicos experimentado en el tratamiento de los agentes biológicos más metotrexato, el cual es significativamente mayor.

En lo que respecta a la evidencia científica de los agentes biológico en monoterapia o en combinación con metotrexato en comparación con tocilizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato se mostraron beneficios clínicos mayores en el grupo tocilizumab, en función a ACR 20, ACR 50, ACR 70 y EULAR (European League Against

¹ Tasa de prevalencia por 100,000 habitantes.

Rheumatism); sin embargo, la diferencia en la magnitud del beneficio clínico no es tan significativa.

En cuanto a las Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) consultadas de las agencias de ETS internacionales, se concluye que existe un beneficio clínico sustancial de los agentes biológicos en monoterapia o en combinación con metotrexato en el control y mejora de la artritis reumatoide en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc). En este sentido, se recomienda la incorporación de los agentes biológicos considerando que actualicen las GPC en base a la evidencia de las evaluaciones cumpliendo que la terapia con Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc) no haya controlado la enfermedad suficientemente bien, que la AR sea moderada y se reduzca el precio para mejorar el costo del tratamiento con agentes biológicos para su incorporación y/o financiamiento en el sistema.

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) recomiendan los agentes biológicos en monoterapia o combinado con metotrexato para el tratamiento de Artritis Reumatoide (AR) en adultos, ante la falla o intolerancia de al menos 2 regímenes terapéutico con Fármacos Modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc), mediante recomendación grado A.

En lo que respecta al precio de Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) se evidencia que los FARME convencionales (metotrexato) tiene un precio inferior a los fármacos biológicos. Por otra parte, al analizar el costo anual del tratamiento con fármacos biológicos se obtuvo diferencias notorias en el costo entre los diferentes agentes biológicos, donde resultaron entre los más costos etanercept, golimumab e infliximab; y entre los menos costoso rituximab y adalimumab. Por su parte, la evaluación económica de Colombia, realizada desde una perspectiva social, sugiere que los fármacos biológicos no son costo-efectivos.

En la actualidad el Plan de Servicios de Salud (PDSS) de nuestro país cuenta con alternativas terapéuticas de fármacos biológicos (rituximab y tocilizumab) que responden al tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR) en pacientes intolerantes a con fármacos modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc), por lo que la población afiliada al Seguro Familiar de Salud (SFS) para este padecimiento, cuenta con coberturas que garantizan la protección financiera a estos afiliados.

1. Información Preliminar

1.1. Título de la evaluación

- Agentes biológicos para el tratamiento de adultos con Artritis Reumatoide con respuesta inadecuada a Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales
- Fecha de primera publicación: noviembre de 2023
- Fecha de última actualización: noviembre de 2023

1.2. Grupo desarrollador

Autores:

- Yasmiry Mejía
- Ángel Martínez

Supervisión:

- Madeline Martínez

Revisión de contenido:

- Yesenia Díaz
- Erika Sánchez

1.3. Fuentes de financiación

El presente documento fue desarrollado mediante los recursos de la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales.

1.4. Declaración de conflictos de interés

No se presentaron conflictos de interés.

1.5. Declaración de independencia editorial

La ejecución y resultados de esta evaluación se elaboraron de forma independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

1.6. Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual de este documento son de propiedad de la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL). En vista de esto, cualquier modificación, copia, reproducción, transmisión, divulgación, publicación de similares, constituirá una violación a la normativa de los derechos de autor.

1.7. Descargo de responsabilidad

El informe final de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) deberá seguir el proceso interno establecido por la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL) en la verificación y análisis de resultados emitidos, a fin de evaluar la viabilidad y pertinencia técnica para la construcción de las propuestas técnicas que pudieran ser remitidas al Consejo Nacional de la Seguridad Social (CNSS).

El informe final de ETS no implica la obligatoriedad de construcción y remisión de propuesta técnica para ser remitida al CNSS.

1.8. Citación

- Mejía, Y., Martínez, A. & Martínez, M. Agentes biológicos para el tratamiento de adultos con Artritis Reumatoide con respuesta inadecuada a Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales. Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL). 2023.

1.9. Correspondencia

- Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL)
- Av. 27 de febrero #261, Ensanche Piantini, Edificio SISALRIL.
- Código postal 10561
- Santo Domingo, D. N. República Dominicana.
- www.sisalril.gob.do
- evaluacion.ts@sisalril.gob.do

Índice de contenido

Siglas y abreviaturas	2
Resumen Ejecutivo.....	4
1. Información Preliminar	6
1.1. Título de la evaluación	6
1.2. Grupo desarrollador	6
1.3. Fuentes de financiación.....	6
1.4. Declaración de conflictos de interés	6
1.5. Declaración de independencia editorial.....	6
1.6. Derechos de autor.....	6
1.7. Descargo de responsabilidad	6
1.8. Citación	7
1.9. Correspondencia.....	7
2. Introducción.....	10
3. Objetivo y alcance de la evaluación	11
4. Descripción del problema de salud.....	11
5. Descripción de la tecnología	12
5.1. Agentes Biológicos	12
5.1.1. Adalimumab	13
5.1.2. Anakinra	13
5.1.3. Abatacept.....	14
5.1.4. Certolizumab pegol.....	14
5.1.5. Etanercept	15
5.1.6. Infliximab	15
5.1.7. Golimumab.....	16
5.1.8. Rituximab.....	16
5.1.9. Tocilizumab	17
5.2. Fármacos Modificados de la Enfermedad Convencionales.....	18
6. Metodología.....	18
6.1. Pregunta de investigación PICOT	18
6.2. Pregunta de cobertura	20
6.3. Criterios de elegibilidad	20
6.4. Criterios de búsqueda	20
6.5. Calidad de la evidencia.....	21
7. Resultados.....	21

7.1.	Estudio Clínicos: eficacia y seguridad	22
7.2.	Costo de la tecnología	23
7.2.1.	Análisis de costo-efectividad.....	24
7.3.	Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica	24
7.4.	Conclusiones y recomendaciones de agencias de ETS.....	26
8.	Conclusiones	29
9.	Referencias bibliográficas.....	31
10.	Anexos	36

Índice de tablas

Tabla 1.	Dosis de Abatecet para el tratamiento de AR, para administración intravenosa... 14	
Tabla 2.	Resumen de aprobación de comercialización por DIGEMAPS, FDA y EMA, y Resumen de cobertura en el PDSS	18
Tabla 3.	Primera pregunta de investigación	19
Tabla 4.	Segunda pregunta de investigación	19
Tabla 5.	Precios y costo anual de tratamiento de fármacos modificadores de la enfermedad, en RD\$.	24
Tabla 6.	Resumen de recomendaciones de uso y financiamiento de agentes biológicos... 28	
Tabla 7.	Termino de búsqueda	36
Tabla 8.	Evaluación de Calidad de la Evidencia con la herramienta AMSTAR-2	37

2. Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica (de larga duración) que afecta sobre todo a las articulaciones, como las que se encuentran en las muñecas, las manos, los pies, la columna vertebral, las rodillas y la mandíbula, causando síntomas como dolor, hinchazón, rigidez y pérdida de funciones. Los principales factores de riesgos que se conocen sobre la artritis reumatoide son el tabaquismo y la obesidad, la herencia genética, el sexo femenino y la edad.

El diagnóstico de esta enfermedad consta de varios exámenes de laboratorio y pruebas de imágenes. La AR suele ocurrir en la sexta década de la vida, afecta entre dos y tres veces más a las mujeres que a los hombres. En la República Dominicana, la prevalencia² de esta enfermedad en 2019 es de 151.96, siendo para las mujeres de 204.11 y para los hombres de 100.39, según los datos del Global Burden of Disease y la tasa de mortalidad de 0.39³, siendo en mujeres de 0.42 y en hombres de 0.37.

El tratamiento de la AR requiere atención médica de un experto en artritis (reumatólogo) por largo tiempo, incluyendo medicamentos, fisioterapia, ejercicio, educación para ayudar a entender la naturaleza de la AR (sus opciones de tratamiento y la necesidad de seguimiento regular) y cirugía, de ser necesario.

Los tratamientos biológicos son un grupo de fármacos que suprimen el sistema inmunológico y reducen la inflamación en las articulaciones. Al reducir la inflamación, el objetivo es ayudar a prevenir el daño a las articulaciones, reduciendo los signos y síntomas de la AR y retardando la progresión de la enfermedad. Este informe se propone evaluar la eficacia y seguridad de agentes biológicos (Adalimumab, Abatacept, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Rituximab y Tocilizumab) en el tratamiento de adultos con Artritis Reumatoide (AR) con respuesta inadecuada a Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc), en base a la evidencia científica disponible, con el objetivo de fortalecer el contenido del PDSS, en beneficio de la población afiliada al Seguro Familiar de Salud (SFS).

² Tasa de prevalencia por 100,000 habitantes.

³ Tasa mortalidad por 100,000 habitantes.

3. Objetivo y alcance de la evaluación

El objetivo de este documento es evaluar la eficacia y seguridad de agentes biológicos (Adalimumab, Abatacept, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Rituximab y Tocilizumab) en el tratamiento de adultos con Artritis Reumatoide con respuesta inadecuada a fármacos modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc), a fin de emitir una conclusión técnica tras la identificación de los resultados clínicos, recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica, conclusiones y recomendaciones de agencia de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias.

4. Descripción del problema de salud

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica (de larga duración y progresión lenta) que afecta sobre todo a las articulaciones, como las que se encuentran en las muñecas, las manos, los pies, la columna vertebral, las rodillas y la mandíbula, causando síntomas como dolor, hinchazón, rigidez y pérdida de funciones (1). El dolor y la dificultad para moverse pueden perjudicar la actividad sexual y las relaciones íntimas, causar una reducción de la forma física, dependencia, incapacidad laboral, pérdida de bienestar y problemas de salud mental (2), impactando significativamente en la función de calidad de vida (3).

Es una enfermedad autoinmune, lo que significa que es el resultado de un ataque del sistema inmunitario a sus propios tejidos (4). Hasta el momento, no se saben las causas específicas de la Artritis Reumatoide (AR), pero los principales factores de riesgo que se conocen son el tabaquismo y la obesidad, la herencia genética, el sexo femenino y la edad (2).

La AR suele ocurrir en la sexta década de la vida y afecta entre dos y tres veces más a las mujeres que a los hombres, y se estima que alrededor del 70% de las personas que tienen esta enfermedad son mujeres, y el 55% son mayores de 55 años. Esta enfermedad, es más prevalente en los países industrializados, debido a factores demográficos (la edad media es más elevada en estos países), a la exposición a toxinas del entorno y a los hábitos de vida, pero muchos casos que se dan en los países de ingresos medianos y bajos no se diagnostican (2). A nivel mundial, alrededor de 18 millones de personas padecían de artritis reumatoide en el año 2019, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2). En la República Dominicana, la prevalencia⁴ de esta enfermedad en 2019 fue de 151.96, siendo para las mujeres de 204.11 y para los hombres de 100.39, según los datos del Global Burden of Disease y la tasa de mortalidad de 0.39⁵, siendo en mujeres de 0.42 y en hombres de 0.37 (6).

La progresión de la AR consta de 4 etapas (6): Etapa 1: leve o temprana, presencia de inflamación dentro de la articulación, manifestándose con dolor, rigidez o hinchazón. Etapa 2: moderada, inflamación causa daño en el cartílago articular, manifestándose con dolor y pérdida de la movilidad. Etapa 3: grave, daño se extiende a huesos, manifestándose con debilidad muscular, pérdida de movilidad y deformidad ósea, y la última etapa (4): etapa terminal, no hay presencia de inflamación en la articulación, la misma ha perdido la funcionalidad, además de la sintomatología de las etapas anteriores, en ésta hay fusión de los huesos o anquilosis (7).

El diagnóstico de esta enfermedad consta de varios exámenes de laboratorio, tales como: Factor Reumatoide (FR), Proteína C Reactiva (PCR), anticuerpos antipéptido cíclico citruliniano (anti-CCP), velocidad de sedimentación globular (VSG), entre otros, complementados con

⁴ Tasa de prevalencia por 100,000 habitantes.

⁵ Tasa mortalidad por 100,000 habitantes.

pruebas de imágenes como la radiografía y resonancia magnética, luego de la valoración de los signos y síntomas y examen físico correspondiente. (6)

En los criterios diagnósticos se evalúan tres (3) variables:

1. Afectación articular
2. Serología
3. Duración

El tratamiento de la AR requiere atención médica de un experto en artritis (reumatólogo) por largo tiempo, incluyendo medicamentos, fisioterapia, ejercicio, educación para ayudar a entender la naturaleza de la AR (sus opciones de tratamiento y la necesidad de seguimiento regular) y cirugía, de ser necesario (5). Dentro de los tratamientos farmacológicos disponibles para el control de la AR encontramos los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), glucocorticoides, Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc) y agentes biológicos como los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) (6).

5. Descripción de la tecnología

5.1. Agentes Biológicos

Los tratamientos biológicos son un grupo de fármacos que suprimen el sistema inmunológico y reducen la inflamación en las articulaciones. Al reducir la inflamación, el objetivo es ayudar a prevenir el daño a las articulaciones, reduciendo los signos y síntomas de la AR y retardando la progresión de la enfermedad. Aunque la supresión del sistema inmunológico puede hacer algo más difícil combatir las infecciones, también ayuda a estabilizar un sistema inmunológico demasiado activo (7; 8).

1. Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF, Tumor Necrosis Factor inhibitors):
 - Infliximab
 - Etanercept
 - Adalimumab
 - Certolizumab pegol
 - Golimumab
2. Anti-CD28 terapia:
 - Abatacept
3. Anti-IL1 terapia:
 - Anakinra
4. Anti-B-cell terapia:
 - Rituximab
5. Anti-IL 6 terapia:
 - Tocilizumab

5.1.1. Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína) diseñado para reconocer y adherirse a una sustancia del organismo denominada factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés tumor Necrosis Factor). Esta sustancia provoca inflamación y se encuentra en concentraciones elevadas en los pacientes aquejados de las enfermedades tratadas con este principio activo. Al adherirse al TNF, el adalimumab bloquea su actividad, y reduce así la inflamación y otros síntomas de las enfermedades (9). Adalimumab se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato u otros medicamentos modificadores de la artritis reumatoide (DMARDs, Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs). La presentación de esta tecnología es una jeringa precargada de 40 mg/0.4 ml y de 80 mg /0.8 ml. La dosis recomendada en el tratamiento de AR es de 40 mg de adalimumab administrado mediante inyección subcutánea cada 2 semanas; y algunas pacientes que no reciben metotrexato pueden beneficiarse de aumentar la dosis a 40 mg cada semana o 80 mg cada dos semana (10).

La Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS) tiene aprobada la comercialización de adalimumab en presentaciones de 40 mg/0.4 ml y de 80 mg /0.8 ml. Asimismo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) aprobó el uso de esta tecnología en el 2002, en pacientes adultos con artritis reumatoide y otras indicaciones terapéuticas (10). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) autorizó la comercialización de esta tecnología en el 2003, para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide y otras indicaciones terapéuticas (11) (12).

5.1.2. Anakinra

La Anakinra es un inmunosupresor (un medicamento que reduce la actividad del sistema inmunitario). Es una copia de una proteína humana natural denominada "antagonista de los receptores de la interleucina 1" que bloquea los receptores de un mensajero químico del organismo llamado interleucina 1. Este mensajero se produce en cantidades elevadas en los pacientes con artritis reumatoide, provocando inflamación y daños en las articulaciones. Al unirse a los receptores a los que se asociaría normalmente la interleucina 1, la anakinra bloquea la actividad de la interleucina 1, contribuyendo a aliviar los síntomas de distintas enfermedades (13).

La presentación de esta tecnología es en solución inyectable subcutánea de 100mg/0.67ml contenida en jeringa precargada (14). La dosis recomendada de anakinra para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis Reumatoide (AR) es de 100 mg una vez al día, administrada aproximadamente a la misma hora cada día. Para evitar las molestias se recomienda cambiar la zona de inyección con cada dosis. Anakinra debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal moderada (13).

En la Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS) no se identificó registro de aprobación de comercial para el principio activo anakinra. Por otro lado, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) aprobó el uso de esta tecnología en 2001, para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis Reumatoide (AR) (14). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) autorizó la comercialización de esta tecnología en el 2002 para el tratamiento de pacientes adultos con AR (13).

5.1.3. Abatacept

Abatacept es una proteína de fusión que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino. Esta proteína suprime la activación de las células T. Las células T son células del sistema inmunitario que están implicadas en la aparición de inflamación en la artritis reumatoide y otras enfermedades. Las células T se activan cuando unas moléculas mensajeras se unen a receptores presentes en las células. Al unirse a las moléculas molécula señalizadoras denominadas CD80 y CD86, el abatacept impide la activación de las células T, por lo que ayuda a reducir la inflamación y otros síntomas de diversas enfermedades (15). Se utiliza solo o en combinación con otros medicamentos para aliviar el dolor, la inflamación, la dificultad para realizar actividades diarias y el daño a las articulaciones causado por la artritis reumatoide (16)

Esta tecnología se presenta en forma de polvo con el que se prepara una solución de 250 mg (vial) para perfusión (goteo) intravenosa, y como solución para inyección subcutánea en jeringas precargadas de 50mg/0.4ml, 87.5mg/0.7ml y 125mg/ml; y plumas precargadas de 125mg/ml. La dosis se calcula en función del peso del paciente. La administración y dosis para pacientes adultos con AR, según forma de administración es la siguiente:

- La administración de abatacept mediante perfusión intravenosa por 30 minutos, cada 2 semanas para las primeras 3 dosis, y después cada 4 semanas (17).

Tabla 1. Dosis de Abatecet para el tratamiento de AR, para administración intravenosa

Peso del paciente	Dosis	Cantidad de viales
Menos de 60 kg	500 mg	2
Entre 60 y 100 kg	750 mg	3
Mas de 100 kg	1,000 mg	4

Fuente: elaboración propia, datos de la Food and Drug Administration (FDA).

- La administración de Abatacept mediante inyección subcutánea debe ser de 125 mg, una vez a la semana. Los pacientes, o sus cuidadores, podrán inyectar ellos mismos el medicamento una vez hayan recibido la formación adecuada y esté de acuerdo el médico (15).

En la Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS) no se identificó registro de aprobación de comercial para abatacept. En cuanto a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) se identificó registro de aprobación de comercialización de esta tecnología para el tratamiento de AR del año 2005; actualmente, cuanta con aprobación para el tratamiento de otras enfermedades (17). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) autorizó la comercialización de abatacept en 2007 para el tratamiento de AR (15).

5.1.4. Certolizumab pegol

El certolizumab pegol es un fármaco que reduce la actividad del sistema inmunitario (las defensas del organismo). Está compuesto de un anticuerpo monoclonal, que ha sido “pegilado” (es decir, adherido a una sustancia química llamada polietilenglicol). Un anticuerpo monoclonal es una proteína que se ha diseñado para reconocer una estructura

específica del organismo y unirse a ella. El certolizumab pegol se ha diseñado para unirse a una proteína mensajera del organismo denominada factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Este mensajero es el que provoca la inflamación y se encuentra en niveles elevados en pacientes con las enfermedades inflamatorias. Al bloquear el TNF- α , el certolizumab pegol reduce la inflamación y otros síntomas de las enfermedades para las que se encuentra aprobado (18).

La presentación comercial de certolizumab pegol es un polvo liofilizado en un vial de 200mg.; y en jeringa precargada de 200mg/ml. La administración de esta tecnología para el tratamiento de adultos con AR es subcutánea con una dosis inicial de 400 mg en la semana 0, 2 y 4; posteriormente 200mg cada 2 semanas. También, como dosis de mantenimiento se puede considerar 400mg cada 4 semanas (19).

En la Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS), actualmente no se identificó registro sanitario para certolizumab pegol en presentación comercial de 200mg/ml. Asimismo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) tiene aprobada la comercialización de esta tecnología para el tratamiento de AR, desde 2010 (20). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) aprobó la comercialización de certolizumab pegol en 2009; actualmente cuenta con aprobación para el tratamiento de AR y otras enfermedades (17).

5.1.5. Etanercept

El etanercept es una proteína que ha sido diseñada para bloquear la actividad de un mensajero químico del organismo llamado “factor de necrosis tumoral (TNF)”. La concentración de este mensajero es elevada en los pacientes aquejados de alguna de las enfermedades inflamatorias. Al bloquear el TNF, el etanercept reduce la inflamación y otros síntomas de las enfermedades inflamatorias (21). La presentación de etanercept es en viales que contienen un polvo que se convierte en solución inyectable de 25mg, en jeringas y plumas precargadas que contienen una solución inyectable de 25mg/0.5ml y 50mg/ml. La dosis de etanercept para el tratamiento de adultos con AR es de 50 mg cada semana, administrado mediante inyección subcutánea (22).

La Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS) tiene aprobada la comercialización de etanercept. De igual modo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) tiene aprobada la comercialización de etanercept desde 1998, para el tratamiento de AR (22). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) aprobó la comercialización de esta tecnología en el año 2000 para el tratamiento de AR, y en la actualidad cuenta con aprobaciones de tratamiento para otras tecnologías (21).

5.1.6. Infliximab

Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico murino-humano producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Este principio activo es un medicamento antiinflamatorio que se utiliza normalmente cuando otros medicamentos o tratamientos han fracasado en adultos que padecen artritis reumatoide y otras enfermedades. La presentación de esta tecnología es un vial de 100 mg con polvo liofilizado. La dosis recomendada de infliximab para el tratamiento de AR es de 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas. Infliximab se deben

administrar por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la perfusión (23) (24).

La Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS) tiene aprobada la comercialización de infliximab en la presentación de un vial de 100 mg. Asimismo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) aprobó el uso de esta tecnología en el 1998, para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide y otras indicaciones terapéuticas (24). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) autorizó la comercialización de esta tecnología en el 1998, para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide y otras indicaciones terapéuticas (23).

5.1.7. Golimumab

Golimumab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína) que se ha diseñado para reconocer y unirse a una estructura específica (denominada «antígeno») que se encuentra en el organismo. Golimumab ha sido diseñado para unirse a un mensajero químico en el organismo denominado factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Esta sustancia provoca inflamación y se encuentra en concentraciones elevadas en los pacientes afectados por las enfermedades para las que se utiliza esta tecnología. Al bloquear el TNF- α , el golimumab reduce la inflamación y otros síntomas de las enfermedades (25). La presentación de golimumab es en forma de plumas o jeringas precargadas de 500 mg/ 0.5 ml, que contienen una solución para inyección subcutánea. La dosis recomendada para el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR) es de 50 mg, mediante administración subcutánea una vez al mes (26).

La Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS) tiene aprobada la comercialización de golimumab en presentación de pluma precargada de 50mg. Asimismo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) aprobó el uso de esta tecnología en 2009, para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide y otras indicaciones terapéuticas (26). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) autorizó la comercialización de esta tecnología en 2009, para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide y en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes (25).

5.1.8. Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Rituximab es un medicamento utilizado en adultos para el tratamiento de los cánceres de sangre y las enfermedades inflamatorias, entre ellas la artritis reumatoide (27). Las presentaciones comerciales de rituximab son viales de 100mg/10ml y 500mg/50ml. Para el tratamiento de AR se debe administrar 2 infusiones intravenosas de 1,000mg separadas por 2 semanas (1 ciclo), cada 24 semanas o basado en una evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas (28).

La Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS) tiene aprobada la comercialización de rituximab. Igualmente, las agencias internacionales de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug

Administration) (1997) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) (1998) tienen aprobada la comercialización de rituxumab para el tratamiento de Artritis Reumatoide (AR) y otras indicaciones terapéuticas (28) (27).

En la actualidad, el Plan De Servicios Salud (PDSS) contempla en el grupo 9 (Atenciones de Alto Costo y Máximo Nivel de Complejidad) la cobertura de rituximab, el cual fue incluido al PDSS mediante la resolución No. 533 (29). En este sentido, se encuentra disponible esta alternativa terapéutica que responde al tratamiento de Artritis Reumatoide (AR), garantizando la protección financiera de los afiliados con este padecimiento.

5.1.9. Tocilizumab

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante (30). Las presentaciones comerciales de tocilizumab es en solución inyectable de 162 mg/ 0.9ml y solución concentrada de 80mg/4ml, 200mg/ 10ml y 400 mg/20ml. La dosis y administración de esta tecnología en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) es (31):

Intravenosa

- Cuando es administrado en combinación con DMARD o en monoterapia se recomienda una dosis inicial de 4mg por kg cada 4 semanas, seguido de un incremento de la dosis de 8mg por kg cada 4 semanas, basado en la respuesta clínica.

Subcutáneo

- En pacientes con menos de 100 kg de peso: 162 mg administrado subcutáneamente, cada 2 semanas, seguido de un aumento de la aplicación a cada semana, basado en la respuesta clínica.
- En pacientes con un peso igual o mayor a 100 kg: 162 mg administrado subcutáneamente cada semana.

La Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS) tiene aprobada la comercialización de tocilizumab, en las presentaciones comerciales en solución inyectable de 162 mg/ 0.9ml y solución concentrada de 80mg/4ml, 200mg/ 10ml y 400mg/20ml. Asimismo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) aprobó el uso de esta tecnología en 2010 para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis Reumatoide (AR) moderada a severa, que presentan una respuesta inadecuada a uno o más Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc) (DMARDs, Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) y para el tratamiento de otras patologías (31). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) autorizó la comercialización de esta tecnología en 2009, para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis Reumatoide (AR) moderada a severa y otras indicaciones terapéuticas (30).

Actualmente el Plan de Servicios de Salud (PDSS) cuanta con la cobertura de tocilizumab en el grupo 9 de Atenciones de Alto Costo y Máximo Nivel Complejidad, como una opción terapéutica para el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR). Por lo que, es adecuada utilizar esta tecnología como comparador, dado a que responde al padecimiento que se busca tratar, para evidenciar los beneficios clínicos puede ofrecer frente a los medicamentos biológicos objetos de estudio.

5.2. Fármacos Modificados de la Enfermedad Convencionales

El metotrexato es conocido como un Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc) (DMARD, siglas en ingles Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs), ya que no solo disminuye el dolor y la inflamación de la artritis, sino que también puede disminuir el daño a las articulaciones y la discapacidad a largo plazo (32). Esta tecnología puede tratar la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil poliarticular disminuyendo la actividad del sistema inmunitario (33). Al igual que tocilizumab, metotrexato se encuentra en cobertura en el Plan de Servicios de Salud (PDSS), en el grupo 9 (Atenciones de Alto Costo y Máximo Nivel Complejidad), como una opción terapéutica tratamiento de la artritis reumatoide, por lo que es adecuada utilizarla como comprador en esta Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS).

La dosis de inicio recomendada para el tratamiento de AR es de 7,5 mg (3,75 ml) de metotrexato (3 pastillas de 2,5 mg, vía oral) una vez por semana (34). En función de la actividad individual de la enfermedad y la tolerabilidad del paciente, se podrá aumentar gradualmente la dosis en 2,5 mg (1,25 ml) cada semana. Se puede prever una respuesta al tratamiento después de aproximadamente 4-8 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis se debe reducir gradualmente a la dosis de mantenimiento eficaz más baja posible (35).

Tabla 2. Resumen de aprobación de comercialización por DIGEMAPS, FDA y EMA, y Resumen de cobertura en el PDSS

Fármacos	DIGEMAPS	FDA	EMA	PDSS
Metotrexato	SI	SI	SI	SI
Adalimumab	SI	SI	SI	NO
Etanercept	SI	SI	SI	NO
Golimumab	SI	SI	SI	NO
Infliximab	SI	SI	SI	NO
Rituximab	SI	SI	SI	SI
Tocilizumab	SI	SI	SI	SI
Certolizumab Pegol	NO	SI	SI	NO
Anakinra	NO	SI	SI	NO
Abatacept	NO	SI	SI	NO

Nota: SI: se encuentra aprobado para comercialización y/o en cobertura en el Plan de Servicios de Salud (PDSS). NO: no se encuentra aprobado para comercialización y/o en cobertura en el Plan de Servicios de Salud (PDSS). **Fuente:** elaboración propia.

6. Metodología

6.1. Pregunta de investigación PICOT

¿Los agentes biológicos en monoterapia o en combinación con metotrexato son más efectivos y seguros que el placebo + metotrexato en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide, con respuesta inadecuada a Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc)?

Tabla 3. Primera pregunta de investigación

Componentes	Descripción
Población	Pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severa, con respuesta inadecuada a Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc)
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Agentes biológicos (Adalimumab, Abatacept, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Rituximab y Tocilizumab) • Agentes biológicos (Adalimumab, Abatacept, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Rituximab y Tocilizumab) + Metotrexato
Comparador	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo + metotrexato
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia: Respuesta clínica: American College of Rheumatology (ACR): ACR 20, ACR 50, ACR 70. European League Against Rheumatism (EULAR), PGA (Patient Global Assessment), HAQ (Health Assessment Questionnaire), Remission de la AR, otros. • Seguridad: • Efectos adversos, efectos adversos serios, otros.
Diseño de los estudios	<ul style="list-style-type: none"> • Revisiones Sistemáticas • Ensayos Clínicos

Fuente: elaboración propia.

¿Los agentes biológicos en monoterapia o en combinación con metotrexato son más efectivos y seguros que el tocilizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide, con respuesta inadecuada a Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc)?

Tabla 4. Segunda pregunta de investigación

Componentes	Descripción
Población	Pacientes adultos con artritis reumatoide con respuesta inadecuada a Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc)
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Agentes biológicos (Adalimumab, Abatacept, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Rituximab y Tocilizumab) • Agentes biológicos (Adalimumab, Abatacept, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Rituximab y Tocilizumab) + Metotrexate
	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab

Comparador	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab + Metrotrexato
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia: Respuesta clínica: American College of Rheumatology (ACR): ACR 20, ACR 50, ACR 70. European League Against Rheumatism (EULAR), PGA (Patient Global Assessment), HAQ (Health Assessment Questionnaire), Remission de la AR, otros. • Seguridad: Efectos adversos, efectos adversos serios, otros.
Diseño de los estudios	<ul style="list-style-type: none"> • Revisiones Sistemáticas • Ensayos Clínicos

Fuente: elaboración propia.

6.2. Pregunta de cobertura

¿Se debería financiar el uso de agentes biológicos (Adalimumab, Abatacept, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab y Golimumab) en monoterapia o en combinación con metrotrexato en el Seguro Familiar de Salud (SFS) para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide, con respuesta inadecuada a Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc)?

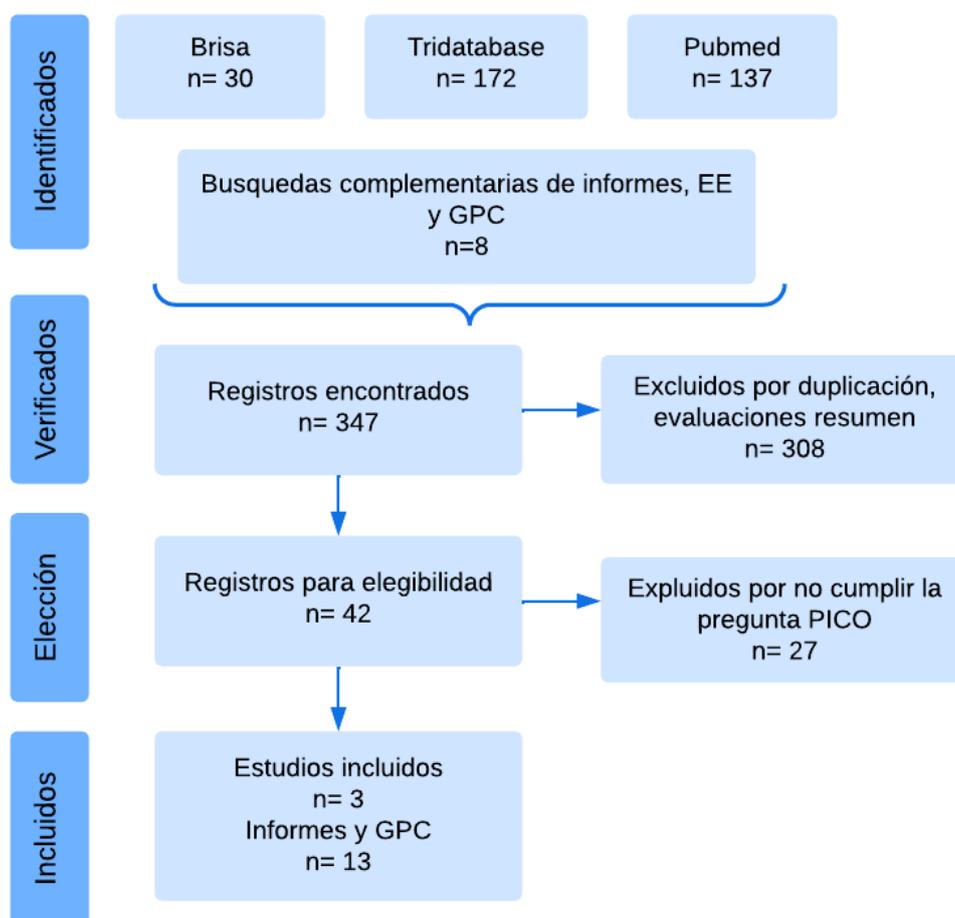
6.3. Criterios de elegibilidad

El criterio de elegibilidad considera la pregunta PICO planteada, sumado a describir las recomendaciones de guías de práctica clínica, así como la evidencia de Revisiones Sistemáticas (RS) y metaanálisis, Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) principalmente, y en caso de ausencia de RS y ECAs, se buscarán estudios observacionales como estudios de cohorte. Se priorizará la selección por nivel de calidad de la pirámide de evidencia. Asimismo, todas las evidencias deben contar con no más de 12 años de antigüedad para estos fines.

6.4. Criterios de búsqueda

Para elaborar este informe, se realizó una búsqueda de evidencia, priorizando la selección de Revisiones Sistemáticas (RS), Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS), Guías de Práctica Clínica (GPC) y recomendaciones de agencias de ETS. Se realizaron búsquedas en las bases de datos de Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y PUBMED. Así mismo, se realizaron búsquedas en sitios web de agencias comercializadoras como FDA y EMA, páginas de agencias de ETS como, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, National Institute for Health and Care Excellence), La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, Canada's Drug and Health Technology Agency) y el Instituto para la Calidad y la Eficiencia en los Cuidados de Salud (IQWiG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care).

Figura 1. Flujograma de resultados de búsqueda de literatura



Fuente: elaboración propia.

6.5. Calidad de la evidencia

La evaluación de calidad de la evidencia presentada en este informe se realizó con la metodología de AMSTAR (Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews), una herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud, que permite valorar la calidad evidencia, mediante un proceso transparente y estructurado, para exponer los resúmenes de la evidencia seleccionada⁶.

7. Resultados

En esta sección se describen los resultados de la búsqueda de evidencia y mostrando los hallazgos de la evidencia científica disponible. En este informe se incluyeron tres Revisiones Sistemáticas, siete Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) y recomendaciones de agencias ETS, un análisis de costo-efectividad y cinco recomendaciones de Guías de Práctica Clínica.

⁶ Evaluación de calidad disponible en el anexo.

7.1. Estudio Clínicos: eficacia y seguridad

Singh, JA., y otros publicaron en 2016 una Revisión Sistemática (RS) con meta-análisis de la Colaboración Cochrane, evaluando la eficacia de nueve biológicos (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) y tofacitinib versus metotrexato, placebo o en combinación, para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis Reumatoide (AR) que no han respondido al tratamiento con metotrexato u otro Fármacos Modificadoras de la Enfermedad (FARMEc) convencionales. Esta RS se incluyeron 79 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs). Los desenlaces evaluados fueron: ACR50, Remisión de la AR, Progresión Radiológica, Efectos Adversos y otros. En los resultados se obtuvo que los biológicos + metotrexato/ FAMEc fueron más efectivos que el placebo/metotrexato/ FAMEc en la mejoría de los signos y síntomas de la enfermedad (ACR50), según los criterios de respuesta del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR, American College of Rheumatology), observándose una probabilidad de ACR50 de OR=3.80 (95% CI 3.24 a 4.44, $P < 0.00001$). La probabilidad de alcanzar una respuesta de ACR50 de los diferentes agentes fue de OR=4.06 (95% CI 3.35 a 4.92, $P < 0.00001$) para TNF⁷+ metotrexato/DMARD y de OR=3.34 (95% CI 2.44 a 4.59, $P < 0.00001$) para anti-TNF (tocilizumab, rituximab, abatacept) + metotrexato/ FAMEc. Así mismo, se obtuvieron resultados de mejoría de la función física medido por el Cuestionario de Valoración Funcional (HAQ, Health Assessment Questionnaire), con una diferencia de medias de -0.25 (95% CI -0.28 a -0.22; $P < 0.00001$); hubo un incremento de los pacientes tratados con biológicos + metotrexato/ FAMEc que lograron remisión de la AR en comparación a placebo/metotrexato/ FAMEc, con un OR=3.81 (95% CI, 2.90 a 5.00). En cuanto a la progresión radiográfica, el grupo biológicos + metotrexato/ FAMEc estuvo asociado con menor progresión radiográfica que el grupo placebo/metotrexato, experimentando una diferencia de medias de -2.61 (95% CI, -4.08 a -1.14; $P=0.0005$). Con respecto a los efectos adversos, los resultados obtenidos no fueron significativos (OR=1.14, (95% CI, 0.97 a 1.35; $P=0.56$); al igual que los efectos adversos serios (OR=1.12; (95% CI 0.99 a 1.27; $P= 0.07$) (36).

Jansen, J., y otros publicaron en 2014 una Revisión Sistemática (RS) con metaanálisis, evaluando la eficacia de medicamentos biológicos (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, anakinra o tocilizumab) en monoterapia y en combinación con metotrexato en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) con respuesta inadecuada a Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc) (metotrexato). Esta RS incluyó 17 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA). Los desenlaces evaluados fueron: HAQ (Health Assessment Questionnaire), PGA (Patient Global Assessment), Dolor y fatiga. Dentro de los resultados se obtuvo que los biológicos TNF en comparación metotrexato es más efectivo en la reducción del dolor, mostrando una diferencia de medias de -5.42 (-24.07, 10.37), con una probabilidad de eficacia de 78%. Asimismo, al comparar TNF + metotrexato vs metotrexato se exhibe una diferencia de medias de -17.85 (-23.08, -13.02), con una probabilidad de eficacia de mayor al 99%. Resultados similares se exhiben en términos de PGA (Patient Global Assessment), donde los pacientes de los grupos TNF y TNF + metotrexato obtuvieron una mejoría en función a la medición PGA, obteniendo una diferencia de medias de -2.91 (-21.31, 12.59) y -19.05 (-24.21, -14.36), respectivamente. En cuando a HAQ (Health Assessment Questionnaire), se obtuvo una

⁷TNF= Tumor Necrosis Factor

diferencia de medias de -0.9 y -0.30, y una probabilidad de eficacia de 73% y >99%, en los grupos TNF y TNF + metotrexato vs metotrexato, respectivamente (37).

Critancho, R., y otros publicaron en 2016 una Revisión Sistemática (RS) con meta-análisis, evaluando la eficacia medicamentos biológicos (abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, and rituximab) vs tocilizumab en el tratamiento de pacientes con Artritis Reumatoide (AR) moderada a severa con respuesta inadecuada a Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc) (metotrexato). Esta RS incluyó 68 ensayos clínicos aleatorizados. Los desenlaces evaluados fueron ACR 20, ACR 50, ACR 70 y EULAR; en dos tiempos específicos: 26 y 52 semanas. Dentro de los resultados se obtuvo que tocilizumab es más efectivo que adalimumab, mostrando una mejoría en los signos y síntomas de la enfermedad a las 26 semanas, mediante los criterios de respuesta del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR, American College of Rheumatology) y de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR, European League Against Rheumatism), mostrándose una mayor probabilidad en ACR 20, ACR 50 y ACR 70, de OR=2.59 (0.890, 7.544), OR= 2.896 (1.897, 4.418), OR 2.671 (0.680, 12.51) y OR=2.931 (0.936, 9.106), respectivamente. Resultados similares se observaron al comparar tocilizumab con infliximab + metotrexato, donde la probabilidad de ACR 20, ACR 50 y ACR 70 a las 26 semanas fue de OR=1.45 (0.275, 7.549), OR= 1.43 (0.7621, 2.666) y OR 1.897 (0.241, 14.32). De igual manera, al comparar tocilizumab con golimumab + metotrexato a las 26 semanas, se obtuvo probabilidad de en ACR 20 de OR=0.762 (0.143, 4.293), ACR 50 de OR=1.026 (0.463, 2.246), ACR 70 de OR=1.151 (0.171, 11.44) y EULAR de OR=1.176 (0.207, 6.709). En cuanto a los resultados de tocilizumab + metotrexato en comparación con adalimumab + metotrexato se obtuvo una respuesta favorable en ACR 20 OR= 1.40 (0.565, 3.698), ACR 50 OR= 1.61 (1.06, 2.426) y ACR 70 OR=2.12 (0.643, 6.219), a las 26 semanas. Al comparar tocilizumab + metotrexato vs infliximab + metotrexato, se alcanzaron probabilidades de OR=2.025 (0.519, 7.89) para ACR 20, OR=1.986 (1.144, 3.413) para ACR 50 y OR=2.25 (0.5353, 11.6) para ACR 70 a las 26 semanas. En cuanto a la comparación de tocilizumab + metotrexato vs golimumab + metotrexato, se obtuvieron OR=1.07 (0.273, 4.475) para ACR 20, OR=1.43 (0.6907, 2.908) para ACR 50, OR=1.81 (0.3441, 9.299) para ACR 70 y OR=2.05 (0.638, 6.753) para EULAR a las 26 semanas (38).

7.2. Costo de la tecnología

Al analizar el precio de Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME) se observa que el precio de los Fármacos Modificadores de la Enfermedad Convenciones (FAMEc) es considerablemente menos al de los Fármacos Modificadores de la Enfermedad Biológicos (FAMEbio) disponibles en la República Dominicana. En cuanto, al costo anual de los FAMEbio, se observa una variación considerable costo entre estos; considerándose Etanercept, infliximab y golimumab dentro de los tratamientos más costosos; mientras que los tratamientos menos costos dentro del grupo de los fármacos biológicos se encuentran rituximab y adalimumab.

Tabla 5. Precios y costo anual de tratamiento de fármacos modificadores de la enfermedad, en RD\$.

Principio activo	Presentación	Precio RD\$	Cantidad 1er año*	Costo 1er año RD\$	Cantidad 2do año	Costo 2do año ^o RD\$
Metotrexato	5MG por 20 comprimidos	843.90	12	10,126.80	12	10,126.80
Adalimumab	40MG /0.8ML por 2 jeringa	24,517.27	12	294,207.24	12	294,207.24
Etanercept	50mg solución inyectable	93,153.42	48	4,471,364.16	48	4,471,364.16
Golimumab	50mg/ 0.5ml solución inyectable	76,534.50	12	918,414.00	12	918,414.00
Infliximab**	100mg vial	43,296.66	24	1,039,119.84	18	779,339.88
Rituximab	500mg/50ml vial concentrado para solución	71,904.00	4	287,616.00	4	287,616.00
Tocilizumab**	200 mg/10 ml concentrado para solución	19,150.00	24	459,600.00	24	459,600.00
Tocilizumab	162mg/0.9ml jeringa precargada	11,500.00	48	552,000.00	48	552,000.00

Nota: *las cantidades del 1er año se encuentran sumadas las dosis iniciales y las dosis de mantenimiento restantes de uso de tratamiento, según las presentaciones comerciales mencionadas en la Tabla 4. ^o las cantidades del 2do año son las dosis de mantenimiento del tratamiento. **Las dosis (cantidades) Infliximab y Tocilizumab fueron calculadas en base a una persona con 100 kg de peso.

Fuente: elaboración propia, precios al consumidor final (noviembre 2023).

7.2.1. Análisis de costo-efectividad

Valle, C., y otros publicaron en 2013 un análisis de costo efectividad para Colombia, en el que se evaluó la terapia biológica más metotrexato en comparación con metotrexato, desde la perspectiva social, incluyendo los costos directos e indirectos. En los resultados, se obtuvo a los 10 años un costo total de EU\$30,229 y QALY= 5.41 para el tratamiento de metotrexato; y para el tratamiento con fármacos biológicos se obtuvo un costo de EU\$120,965 y QALY= 6.05; a los de 10 años se obtuvo un ICER de EU\$143,072. En el escenario de análisis de 20 años se mostró un costo de EU\$50,566 y QALY= 9.04 para el grupo metotrexato, mientras que para el grupo de fármacos biológicos fue de EU\$201,908 y QALY= 10.13; y se obtuvo un ICER de EU\$139,332. En estos escenarios de evaluación los fármacos biológicos no son costo-efectivo en Colombia (39).

7.3. Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica

En esta sección se presentan las recomendaciones de Guías de Práctica Clínica de diferentes instituciones, detallando el uso y el grado de recomendación de los agentes biológicos:

- El Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR, American College of Rheumatology), en su Guía de Tratamiento de la Artritis Reumatoide del 2021, recomienda el uso de fármacos inhibidores del Factor Necrótico Tumoral (TNF) (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol), inhibidores

activación de las células T (abatacept), inhibidores de los receptores IL-6 (tocilizumab, sarilumab), anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) e inhibidores de JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib), ya sea en monoterapia o combinado con metotrexato para el tratamiento de AR que han sido tratados con Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc), mediante una alta calidad de evidencia para los inhibidores del Factor Necrótico Tumoral (TNF) y moderada para los demás agentes biológicos (40).

- La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, European League Against Rheumatism) recomienda el uso de los Fármacos Modificadores de la Enfermedad Biológicos (FARMEBio) en monoterapia o en combinación con FARMEc, ante la falla de Fármacos Modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc) en monoterapia y factores de mal pronóstico en el tratamiento pacientes con AR, mediante recomendación de eficacia 1a y seguridad 1b (41).
- El Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Artritis Reumatoide del Ministerio de Salud de Brasil recomienda el uso de los Fármacos Modificadores de la Enfermedad Biológicos (FARMEBio) (Abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) y Fármacos Modificadores de la Enfermedad Sintéticos Específicos (FARMESies) (Baricitinib y tofacitinib) en monoterapia o en combinación con metotrexato después de utilizar al menos dos regímenes terapéuticos en la primera etapa de tratamiento, durante al menos 3 meses cada uno, y si hay persistencia de la actividad de la enfermedad, según lo evaluado en el Índice Clínico de la Actividad de la Enfermedad (CDAI, Clinical Disease Activity Index), en el tratamiento de pacientes con AR con respuesta inadecuada a Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc) (42).
- La Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia recomienda el uso de Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad Biológicos (FARMEBio) en pacientes de 16 años o más diagnosticados con AR con falla terapéutica, falta de tolerancia o esté contraindicada la combinación de 2 o más FARME convencionales (habiendo usado metotrexato), como punto de buena práctica (43).
- La Guía Clínica de Artritis Reumatoide del Ministerio de Salud de Chile recomienda el uso de agentes biológicos en pacientes con AR con mala respuesta clínica o intolerancia al uso adecuado de dosis y tiempo de al menos 2 FARME convencionales (uno de ellos debe ser Metrotexato o Leflunomida), mediante grado de recomendación A. También recomienda el uso de agentes biológicos en pacientes que presenten factores de mal pronóstico y se recomienda la utilización de agentes biológicos en aquellos pacientes con mala respuesta clínica o intolerancia al uso adecuado de dosis y tiempo de 1 FARME convencionales, con grado de recomendación C (44).

7.4. Conclusiones y recomendaciones de agencias de ETS

1. **El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica** (NICE, National Institute for Health and Care Excellence) recomienda el uso de Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad Biológicos (FARMEBio) (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept) en combinación con metotrexato en pacientes adultos con Artritis Reumatoide (AR) con falla al tratamiento de Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc), cumpliendo con las siguientes condiciones (45) (46):

- Si la terapia intensiva con 2 o más Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc) no ha controlado la enfermedad suficientemente bien.
- Si la AR es moderada, puntuación de actividad de la enfermedad (DAS, disease activity score) entre 3.2 a 5.1.
- Si la compañía proporciona los fármacos biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, abatacept y tocilizumab) a un precio igual o menor al precio acordado.

Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol o tocilizumab puede ser utilizado en monoterapia cuando el metotrexato es contraindicado o no tolerado.

Continuar el tratamiento con FARMEBio solo si hay una respuesta moderada medida usando los criterios de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR, European League Against Rheumatism) a los 6 meses de haber empezado el tratamiento. Si la respuesta inicial no se mantiene, suspenda el tratamiento.

Si más de un tratamiento es adecuado, comience el tratamiento con el medicamento menos costoso (teniendo en cuenta los costos de administración, la dosis necesaria y precio del producto por dosis).

No se recomienda abatacept con metotrexato, para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada en adultos cuando uno o más FAMEBio no han controlado suficientemente bien la enfermedad, aunque este dentro de su autorización de comercialización.

2. **La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud** (CADTH, Canada's Drug and Health Technology Agency), mediante una evaluación de tecnologías sanitarias concluye que en paciente con AR con respuesta inadecuada a Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc) uno de los agentes biológicos evaluados puede ser utilizado en combinación con metotrexato (abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab o infliximab). Estos agentes biológicos presentaron similares perfiles de eficacia, seguridad y costo (47) (48) .

En cuanto a los fármacos biológicos inhibidores de TNF-alfa, se concluyó que, si no se observa una respuesta o se presenta una pérdida de respuesta al tratamiento, la dosis no debe aumentarse más allá de la mínima dosis aprobada. No se observó pruebas suficientes de un beneficio clínico ante el aumento de dosis para justificar su aumento en costos.

3. **El Instituto para la Calidad y la Eficiencia en los Cuidados de Salud** (IQWiG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care), realizó una Evaluación de Tecnología Sanitaria, en

la que se evaluó agentes biológicos (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab y tocilizumab) en combinación con metotrexato en pacientes adultos con AR con falla a metotrexato (49). En esta evaluación se concluyó que:

- Se exhiben indicios de un mayor beneficio de adalimumab, certolizumab pegol y golimumab versus anakinra para en la mejora de la reducción de la actividad de la enfermedad y la remisión clínica.
- Se exhiben indicios de un mayor beneficio abatacept y tocilizumab versus anakinra en la mejora del dolor.
- Se exhiben indicios de un mayor beneficio golimumab versus anakinra en la mejora de la calidad de vida.
- Se exhiben indicios de un mayor beneficio certolizumab pegol vs todos los agentes biológicos en mejorar los efectos adversos serios, infecciones e infecciones serias.

En el tratamiento de biológicos en monoterapia ante la intolerancia de metotrexato no se exhiben indicios de mayor o menor beneficio entre los agentes biológicos, en resultados de remisión clínica u otros desenlaces.

4. **El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)** de Argentina, publicó en septiembre de 2016 una ETS, titulada “Agentes biológicos y tofacitinib en Artritis Reumatoidea”. En esta ETS se concluyó mediante evidencia de alta calidad que adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, abatacept, tocilizumab, rituximab y tofacitinib son efectivos para controlar la actividad de la Artritis Reumatoide (AR) y mejora la función física en aquellos pacientes con enfermedad activa y respuesta inadecuada o intolerancia a drogas modificadoras convencionales. No existe clara evidencia de que una droga sea superior a otra (50).
5. **El Ministerio de Salud de Chile**, publicó en 2014 una ETS titulada “Revisión de eficacia y costo-efectividad del uso de medicamentos biológicos en pacientes adultos con artritis reumatoide refractarios al uso de fármacos modificadores de la enfermedad”. Esta ETS concluye que la evidencia científica indica que la terapia biológica posee una mayor eficacia en comparación a al comparar con Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs) en monoterapia. Esta eficacia es mayor cuando la terapia del biológico se combina con un FARME (entre ellos Metotrexato) y se administra a pacientes que han fracasado previamente o han respondido inadecuadamente a terapia previa con FARME. En cuanto a las Evaluaciones Económicas (EE) se obtuvo que en promedio un ICER equivalente a USD 73,588.06 por QALY ganada (dólares del 2013) para los medicamentos biológicos. Asimismo, se observó que las estrategias de biológicos combinadas con FARMEs son más costo-efectivas. Sin embargo, al sugerir en Chile un umbral referencial de 1 PIB per-cápita por QALY ganada para considerar una intervención como costo-efectiva (aprox. USD 16,000 año 2013), se aprecia que la introducción de biológicos en AR resulta no costo-efectiva en el país, a los costos vigentes de estos medicamentos (51).
6. **El Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETS)** de Colombia, publicó en 2013 una ETS titulada “Terapia biológica para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide refractaria”, la cual tuvo por objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de medicamentos biológicos en pacientes con artritis reumatoide refractaria a tratamiento con Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) no biológicos. En esta ETS se concluyó que entre las tecnologías de interés no se encontraron diferencias significativas en la mejoría de los signos y síntomas con base en el desenlace

principal ACR50, ni en los desenlaces secundarios ACR20 y ACR70. No se encontró evidencia de estudios que compararen directamente todas las tecnologías de interés para esta evaluación. Adalimumab, infliximab, certolizumab pegol, golimumab y etanercept adicionados a una terapia estándar con metotrexato se asocian con un riesgo mayor (37% aproximado) de abandono de la terapia, en comparación con placebo combinado con metotrexate (52).

7. **La Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud** (CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde) de Brasil en 2012, publicó una ETS titulada “Medicamentos Biológicos (infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, abatacept, tocilizumab, golimumab e certolizumab pegol) para el tratamiento de Artritis Reumatoide”, en la cual concluyeron que los estudios de comparación indirecta muestran que no existen diferencias entre medicamentos biológicos en los resultados medidos por los criterios ACR, en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide activa que fracasaron en el tratamiento previo con FAME. Hasta la fecha, la evidencia disponible que compara los ocho productos biológicos entre demuestran que tienen una eficacia similar para el tratamiento de la artritis Reumatoide, con diferencias en sus perfiles de seguridad. La elección entre ellos debe basarse en las características del paciente, la seguridad y la comodidad. dosis, tratamientos previos y concomitantes, tal como se define en Protocolo Clínico y Guías Terapéuticas del Ministerio de Salud (53).

Por lo tanto, CONITEC recomienda la incorporación de medicamentos para la Artritis Reumatoide al SUS: golimumab, certolizumab pegol, rituximab, abatacept y tocilizumab, así como mantener los medicamentos infliximab, adalimumab y etanercept en el SUS, con las siguientes condiciones:

- Actualizar el Protocolo Clínico y Guías Terapéuticas (PCDT, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) del Ministerio de Salud de acuerdo con la deliberación del CONITEC;
- No existe asociación de agentes biológicos debido a su conocida potencial de inmunosupresión y eventos adversos;
- Reducir el precio de los medicamentos biológicos, teniendo en cuenta que la incorporación de todas las alternativas biológicas disponibles en el mercado para el tratamiento de la AR ocurrirá exclusivamente si hay una reducción en menor costo del tratamiento.

Tabla 6. Resumen de recomendaciones de uso y financiamiento de agentes biológicos

Institución	País	Año	Agentes biológicos
Agencias de ETS			
National Institute for Health and Care Excellence	Reino Unido	2021	SI*
Canada’s Drug and Health Technology Agency	Canadá	2010	SI*
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria	Argentina	2016	SI*
Ministerio de Salud de Chile	Chile	2014	SI*
Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	Colombia	2013	SI*
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde	Brasil	2012	SI*

Guías de Práctica Clínica

American College of Rheumatology	Estados Unidos	2021	SI*
European League Against Rheumatism	Europa	2022	SI*
Ministerio de Salud	Brasil	2020	SI*
Ministerio de Salud y Protección Social	Colombia	2014	SI*
Ministerio de Salud	Chile	2013	SI*

Nota: * recomendación de uso y financiamiento condicional, a pacientes con AR con respuesta inadecuada a Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc) y/o mejora del precio de los fármacos biológicos para su financiamiento. **Fuente:** elaboración propia.

8. Conclusiones

La evidencia científica de alta calidad sobre los agentes biológicos (Adalimumab, Abatacept, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Rituximab y Tocilizumab) más metotrexato en comparación con placebo más metotrexato para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis Reumatoide (AR) con respuesta inadecuada a Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc), fueron más efectivos en la mejoría de los signos y síntomas de la enfermedad en relación a los criterios de respuesta del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR, American College of Rheumatology) ACR 50, del Cuestionario de Valoración Funcional (HAQ, Health Assessment Questionnaire) HAQ, PGA (Patient Global Assessment), la remisión de la AR y progresión radiológica. En relación a los efectos adversos, los agentes biológicos más metotrexato exhibieron mejor respuesta que el tratamiento de placebo más metotrexato; resultados similares se observaron en el manejo de eventos adversos serios.

En cuanto a la evidencia de los agentes biológicos en monoterapia vs metotrexato se obtuvo mejoras en la reducción del dolor y de mejores resultados en relación al PGA (Patient Global Assessment) y el Cuestionario de Valoración Funcional (HAQ, Health Assessment Questionnaire) HAQ; aunque se presentó una mejoría en grupo agentes biológicos en monoterapia, esta no fue de gran magnitud, a diferencia del beneficio clínicos experimentado en el tratamiento de los agentes biológicos más metotrexato, el cual **significativamente mayor**.

En lo que respecta a la evidencia científica de los agentes biológico en monoterapia o en combinación con metotrexato en comparación con tocilizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato se mostraron beneficios clínicos mayores en el grupo tocilizumab, en función a ACR 20, ACR 50, ACR 70 y EULAR (European League Against Rheumatism); sin embargo, estos resultados no tan significativos. Por otro lado, dada la evidencia científica disponible, se observó que el beneficio clínico individuales por agentes biológico es similar, al observar la eficacia de estos, ya sea en monoterapia o en combinación con metotrexato.

En cuanto a las Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) consultadas de Argentina, Chile, Colombia y Brasil, se concluye que existe un beneficio clínico sustancial de los agentes biológicos en el control y mejora de la artritis reumatoide en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la Fármacos Modificadoras de la Enfermedad convencionales (FARMEc). Así mismo, que este beneficio clínico incrementa al combinar la terapia biológica con metotrexato. En este sentido recomiendan la incorporación de los agentes biológicos

considerando que actualicen las GPC en base a la evidencia de las evaluaciones y se reduzca el precio de los agentes biológicos para su incorporación al sistema. De igual modo, las agencias de ETS recomiendan el financiamiento de los agentes biológicos en pacientes adultos con AR con falla al tratamiento de Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc), cumpliendo con las siguientes condiciones, que la terapia con Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc) no haya controlado la enfermedad suficientemente bien, que la AR sea moderada y que se realicen acuerdo de precio para mejorar el costo del tratamiento.

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) recomienda los agentes biológicos en monoterapia o combinado con metotrexato para el tratamiento de Artritis Reumatoide (AR) en adultos, ante la falla o intolerancia de al menos 2 regímenes terapéutico con Fármacos Modificadores de la Enfermedad convencionales (FARMEc), mediante recomendación grado A.

Por otro lado, el precio de los fármacos modificadores de la enfermedad es variados, resaltando que el precio de los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales es significativamente menor al de los fármacos modificadores de la enfermedad biológicos. Al analizar el precio de los fármacos biológicos se muestra una variación considerable en el precio y consecuencia en el costo del tratamiento con fármacos biológicos; así mismo, se obtuvo que los fármacos biológicos menos costosos (costo anual) fueron rituximab y adalimumab; y los entre los más cotoso resultaron etanercept, infliximab y golimumab. En relación a la evidencia de Evaluacion Económica de los fármacos biológicos, desde una perspectiva social, se concluye que los fármacos biológicos no resultaron costo-efectivo para Colombia, al compararse con metotrexato.

9. Referencias bibliográficas

1. American College of Rheumatology. Enfermedades y condiciones. *Artritis Reumatoide*. [En línea] Marzo de 2019. <https://rheumatology.org/patients/artritis-reumatoide>.
2. Organización Mundial de la Salud. . Artritis reumatoide. [En línea] 28 de Junio de 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rheumatoid-arthritis>.
3. MedlinePlus. Artritis reumatoide. [En línea] 16 de diciembre de 2021. <https://medlineplus.gov/spanish/rheumatoidarthritis.html>.
4. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Cochrane Library. *Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis*. [En línea] 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD012591.. Art. No.: CD012591.
5. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Collaborative Network. *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019)*. [En línea] 2020. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
6. Lovering, C. Lovering, C. (2021, diciembre 26). Etapas de la artritis reumatoide y su progresión. [En línea] Healthline, 2021. <https://www.healthline.com/health/es/etapas-y-progresion-de-la-artritis-reumatoide>.
7. E. Batlle Gualda, M. Mínguez Vega, P. Bernabeu González, G. Panadero Tendero. *Enfermedades Reumáticas actualización SVR*. Valencia España : SOCIEDAD VALENCIANA DE REUMATOLOGÍA, 2013. 978-84-88823-10-6.
8. Sociedad Española de Reumatología (SER). *Manual SER de enfermedades reumáticas*. Madrid : Elsevier España, 2014.
9. Medline Plus . Artritis reumatoidea. *Tratamiento*. [En línea] 25 de Enero de 2023. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000431.htm>.
10. Curtis, J. R., y Singh, J. A. *The Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care*. 2011. doi:10.1016/j.clinthera.2011.05.044.
11. Singh, J., Christensen, R. y otros. *Tratamientos biológicos para la artritis reumatoide: una aproximación a las revisiones Cochrane*. 2010. https://www.cochrane.org/es/CD007848/MUSKEL_tratamientos-biologicos-para-la-artritis-reumatoide-una-aproximacion-las-revisiones-cochrane.
12. European Medicines Agency. Humira (adalimumab). [En línea] 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/humira-epar-medicine-overview_es.pdf.
13. Food and Drug Administration (FDA). Humira (adalimumab). [En línea] 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125057s4171bl.pdf.
14. European Medicine Agency. Humira . *Adalimumab*. [En línea] 16 de Diciembre de 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>.
15. European Medicine Agency (EMA). Adalimumab. [En línea] 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/humira-epar-medicine-overview_en.pdf.

16. European Medicine Agency. *Kineret (anakinra)*. 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kineret-epar-medicine-overview_es.pdf.
17. Food and Drug Administration (FDA). *Label: KINERET (anakinra)*. 2020.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/103950s5189lbl.pdf.
18. European Medicine Agency (EMA). *ORENCIA*. 2019.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orencia-epar-medicine-overview_es.pdf.
19. Medline Plus . *Inyección de abatacept*. 2022.
<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a606016-es.html>.
20. Food and Drug Administration (FDA). *ORENCIA (abatacept)*. 2021.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125118s240lbl.pdf.
21. European Medicine Agency. *Cimzia (certolizumab pegol)*. 2019.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cimzia-epar-medicine-overview_es.pdf.
22. Food and Drug Administration (FDA). *CIMZIA (certolizumab pegol)*. 2022.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125160s305lbl.pdf.
23. Food and Drug Administration). *CIMZIA (certolizumab pegol)*. 2010.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125160s092lbl.pdf.
24. European Medicine Agency (EMA). *Enbrel (etanercept)*. 2014.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/enbrel-epar-summary-public_es.pdf.
25. Food and Drug Administration (FDA). *ENBREL® (etanercept)*. 2023.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/103795s5595lbl.pdf.
26. European Medicine Agency (EMA). *Remicade. Infliximab*. [En línea] 2018.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/remicade-epar-summary-public_es.pdf.
27. Food and Drug Administration (FDA). *Infliximab*. [En línea] Octubre de 2021.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103772s5401lbl.pdf.
28. European Medicine Agency (EMA). *Simponi (golimumab)*. [En línea] 13 de Marzo de 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/simponi-epar-summary-public_es.pdf.
29. Food and Drug Administration (FDA). *Simponi (golimumab)*. [En línea] Septiembre de 2019.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125289s150lbl.pdf.
30. European Medicine Agency. *MabThera (rituximab)*. 2020.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mabthera-epar-medicine-overview_es.pdf.
31. Food and Drug Administration. *RITUXAN (rituximab)*. 2021.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103705s5467lbl.pdf.

32. Consejo Nacional de la Seguridad Social (CNSS). *sesión extraordinaria No.533*. 2021. <https://www.cnss.gob.do/phocadownload/Documentos/resoluciones/2021/Resolucion%20no%20533.pdf>.
33. European Medicine Agency (EMA). Tocilizumab. [En línea] 21 de Marzo de 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf.
34. Food and Drug Administration (FDA). Actemra (Tocilizumab). [En línea] 21 de Diciembre de 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125472s049lbl.pdf.
35. American College of Rheumatology (ACR). Metotrexato (Rheumatrex, Trexall, Otrexup, Rasuvo). [En línea] Febrero de 2022. <https://rheumatology.org/patients/metotrexato-rheumatrex-trexall-otrexup-rasuvo>.
36. Medline Plus. Inyección de metotrexato. [En línea] 15 de Julio de 2021. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682018-es.html#:~:text=El%20metotrexato%20pertenece%20a%20una,detener%20la%20formaci%C3%B3n%20de%20escamas..>
37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *FICHA TÉCNICA: metotrexato*. 2023. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79758/FT_79758.pdf.
38. European Medicine Agency. *Jylamvo (metotrexato)*. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information_es.pdf.
39. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, Maxwell LJ, Shah NP, Tugwell P y Wells GA. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. [En línea] 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD012183.. rt. No.: CD012183.
40. Jansen, J., Buckley, F., Dejonckheere, F. y Ogale, S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs. a systematic review and network meta-analysis. [En línea] 2014. <https://hqlq.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-12-102>.
41. Cristancho, R., Armstrong, N., Armstrong, R., Riemsma, R., Worthy, G., Worthy, R. y Kleijnen, J. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. [En línea] 2016. DOI 10.1007/s10067-016-3435-2.
42. Valle, C. y otros. *Cost-effectiveness of biological therapy compared with methotrexate in the treatment for rheumatoid arthritis in Colombia*. 2013. DOI 10.1007/s00296-013-2834-9.
43. American College of Rheumatology (ACR). *2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. 2021. DOI 10.1002/acr.24596.
44. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update*. s.l. : European League Against Rheumatism (EULAR), 2022. doi:10.1136/ard-2022-223356.

45. Ministerio de Salud de Brasil. *Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Artritis Reumatoide*. Brasilia-DF : s.n., 2020.
46. Ministerio de Salud y Protección Social . *Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide*. Bogota, Colombia : s.n., 2014.
47. Ministerio de Salud de Chile . *Guía Clínica AUGÉ “Artritis Reumatoide*. Santiago: Minsal : s.n., 2013.
48. National Institute for Health and Care Excellence. *Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with not previously treated with conventional DMARDs only have failed*. 2016. www.nice.org.uk/guidance/ta375 .
49. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept for treating moderate rheumatoid arthritis after conventional DMARDs have failed*. 2021. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta715>.
50. Canada’s Drug and Health Tecnology Agency (CADHT). *Biologic Response Modifier Agents for Adults with Rheumatoid Arthritis*. 2010. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/trp_ra_pib_final_e.pdf.
51. Canada’s Drug and Health Tecnology Agency. *Clinical and Economic Overview: Biological Response Modifier Agents for Adults with Rheumatoid Arthritis*. 2010. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR_RA_Clinical_and_Economic_Overview_e.pdf.
52. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *Biologics for rheumatoid arthritis*. Germany : s.n., 2019.
53. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). *Agntes Biológicos y tofacitinib en artritis reumatoidea*. 2016.
54. Ministerio de Salud. *Revisión de eficacia y costo-efectividad del uso de medicamentos biológicos en pacientes adultos con artritis reumatoide refractarios al uso de fármacos modificadores de la enfermedad*. Santiago, Chile : s.n., 2014. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/05/833856/informe_artritis_web.pdf.
55. Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETS). *Terapia biológica para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide refractaria*. . 2013. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875718/biologicos_ar_11022014-vf.pdf.
56. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). *Medicamentos Biológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe,abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatóide*. 2012.
57. Medline Plus. *Biblioteca Nacional de Medicina*. [En línea] 2 de Febrero de 2020. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a618004-es.html#:~:text=La%20presentaci%C3%B3n%20del%20acalabrutinib%20es,misma%20hora%20todos%20los%20d%C3%ADas>.
59. David J. Dandy, Edwards Denny J. *Ortopedia y Traumatología*. s.l. : El Manual Moderno, 2011. 6074481865.

60. —. *Traumatología y Ortopedia*. s.l. : EL Manual Moderno, 2011. 6074482865.

10. Anexos

Tabla 7. Termino de búsqueda

Base de datos	Términos de Búsqueda	Resultados
Pubmed	(((infiximab) AND (adalimumab)) AND (golimumab)) AND (rheumatoid arthritis) AND (biological) Filters: Books and Documents, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, from 2010 - 2023	137
Pubmed	cost effectiveness analysis of biological in rheumatoid arthritis	209
Tipdatabase	(rheumatoid arthritis) AND (biological OR tumor necrosis factor) AND (adalimumab) AND (infiximab)	172
Brisa	fármacos biológicos en artritis reumatoide	30

Fuente: elaboración propia.

Tabla 8. Evaluación de Calidad de la Evidencia con la herramienta AMSTAR-2

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?			Singh, JA y otros	Jansen, J., y otros	Critancho, R., y otros
si:	Opcional:		Resultados	Resultados	Resultados
Población Intervención Comparador Resultados		Ventana temporal de seguimiento	Si	Si	Si
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?					
Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:	Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:				
Pregunta(s) de la revisión Una estrategia de búsqueda Criterios de inclusión / exclusión Evaluación del riesgo de sesgo	Un meta-análisis / plan de síntesis, si aplicara, y Un plan para investigar causas de heterogeneidad Justificación para cualquier desviación		Si	Si	Si
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?					
Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:			Si	Si	Si
Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o Explicación para incluir ambos: ECA y EINA					
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?					
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente)				
Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación) Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda	Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos Haber buscado en registros de ensayos/estudios		Si	Si	Si

Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio Haber buscado literatura gris, si correspondiese Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de analizada la revisión protocolo			
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?				
Para sí, UNA de las siguientes:				
Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor.		Si	Si	Si
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?				
Para sí, UNA de las siguientes:				
Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o Dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extraído por un solo revisor		Si	No	Si
7. Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?				
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):			
Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante	Si	Si	Si
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?				
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):			
Poblaciones Intervenciones Comparadores Resultados	Población en detalle Ámbito del estudio Marco temporal para el seguimiento	Si	Si	Si

Diseños de investigación	Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)			
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?				
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)				
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:			
Enmascaramiento de la asignación, y Cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	Generación de la secuencia aleatoria, y Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	Si	Si	Si
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)				
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado			
Sesgo de confusión, y Sesgo de selección	Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	NA	NA	NA
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?				
Para sí				
Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica		No	No	No
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?				
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)				
Para sí:		SI	SI	SI

<p>Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y</p> <p>Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e</p> <p>Investigaron las causas de la heterogeneidad</p>			
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)			
Para sí			
<p>Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y</p> <p>Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y</p> <p>Combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y</p> <p>Reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión</p>	NA	NA	NA
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?			
Para sí			
<p>Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o</p> <p>Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto</p>	Si	Si	Si
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?			
Para sí			
<p>Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o</p> <p>Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados</p>	Si	Si	Si

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?			
Para sí:			
No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o	Si	Si	Si
Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión			
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?			
Para sí:			
Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación	No	No	No
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?			
Para sí:			
Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o	Si	Si	Si
Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.			
Calidad global †	14	12	12

Notas:

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-5), media (puntaje entre 6-10) y alta (puntaje entre 11-16)

Fuente: elaboración propia.