



# Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Agosto de 2022

Posicionamiento terapéutico No 3 de 2022  
(Informe final)



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza*



La salud  
es de todos

Minsalud



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza.*



La salud  
es de todos

Minsalud

## Posicionamiento terapéutico No 3 de 2022 (Informe final)

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social- MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – MinCiencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Grupo desarrollador**

#### **Dirección técnica**

Alzate Ángel Juan Carlos. Médico y cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Segura Sandino Diana Marcela. Química Farmacéutica, Especialista en Economía y Gestión de la Salud, MSc (c) en Farmacología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Sierra Matamoros Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Vargas González Juan Camilo. Médico y cirujano, Especialista en Neurología Clínica, subespecialista en enfermedad vascular cerebral, Máster en Epidemiología Clínica, estudiante de PhD en Epidemiología y Bioestadística. Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Ávila Ibáñez Diego Fernando. Economista. Especialista en Estadística. MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Orozco Luis Esteban. Economista. MSc en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

### **Expertos en evaluación de efectividad y seguridad**

Beltrán Ostos Adriana, MD, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Magister en Epidemiología Clínica, PhD(c) en epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Navarro Jiménez, Eduardo. Bacteriólogo. MSc en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.

Rayo Paloma, Javier Andrés. Odontólogo. Especialista en Gerencia Pública. MSc en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Soto Cortés Karen Andrea. Médica y cirujana. Especialista en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Expertos en evaluación económica**

Gaona Gómez Ana María. Ingeniera Química. Economista. Especialista en analítica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Jaramillo Costilla Paola Andrea. Economista, MSc en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Ordóñez Aristizábal Angélica. Economista. MSc en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Rojas Díaz Felipe. Ingeniero mecánico. Ingeniero electrónico. Modelador Matemático. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Expertos en las tecnologías en salud**

Segura Sandino Diana Marcela. Química Farmacéutica, Especialista en Economía y Gestión de la Salud, MSc (c) en Farmacología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

### **Profesionales clínicos**

Bello Gualtero Juan Manuel. Médico. MSc. Especialista en Medicina Interna, Subespecialista en Reumatología, Especialista en Epidemiología Clínica, Magíster en Economía en salud, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

### **Profesionales clínicos participantes en los paneles**

Toro Gutiérrez Carlos Enrique. Médico cirujano. Especialista en Medicina Interna y Reumatología. MSc en Enfermedades Autoinmunes.

Calderón Gil Diana Rocío. Médico cirujano. Especialista en Medicina Interna, en Reumatología y en Epidemiología Clínica.

Izquierdo Loaiza Jorge Hernán. Médico cirujano. Especialista en Medicina Interna y Reumatología.

Ruiz Santacruz Oscar Orlando. Médico cirujano. Especialista en Medicina Interna y Reumatología.

Fernández Ávila Daniel Gerardo. Médico cirujano. Especialista en Medicina Interna y Reumatología. Especialista en Gerencia de la Salud Pública y en Docencia Universitaria. MSc y Doctor en Epidemiología Clínica.

### **Revisores pares IETS**

Alzate Ángel Juan Carlos. Médico y cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Echeverry Coral Sandra Johanna. Bacterióloga. Especialista en Bioquímica Clínica. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Revisores pares DRBCTAS**

Acevedo Pérez Sandra Milena. Química farmacéutica, Especialista en Epidemiología. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Boude Figueredo Liliana Isabel. Médico Cirujano, Especialista en Gerencia Hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Gutiérrez Álvarez Olinda. Médica y Cirujana General, Máster en Dirección y Gestión de los Sistemas de la Seguridad Social, Especialista en Economía y Gestión de la Salud; Especialista en Sistemas de Garantía de calidad y Auditoria de servicios de salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Montaña Chaparro William Ferney. Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología Clínica, MSc en Bioestadística. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Rozo Morales Anny Patricia. Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia de Calidad en Salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Entidad que solicita la evaluación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS).

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 1195 de 2021.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este posicionamiento terapéutico.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Citación**

Alzate J, Ávila D, Bello JM, Beltrán A, Gaona A, Jaramillo P, Navarro E, Ordóñez A, Orozco E, Rayo JA, Segura D, Sierra-Matamoros F, Soto K, Vargas J. Informe técnico del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de Artritis reumatoide. Bogotá D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2022.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Bogotá, D.C., Colombia.

[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)

[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social - MinSalud, 2022.

## Tabla de contenido

<b>Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de artritis reumatoide</b> .....	<b>19</b>
<b>1 Introducción</b> .....	<b>19</b>
<b>2 Generalidades de la condición de salud</b> .....	<b>22</b>
<b>2.1 Definición</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2 Epidemiología y carga de la enfermedad</b> .....	<b>22</b>
<b>2.3 Diagnóstico</b> .....	<b>23</b>
<b>2.4 Historia natural, factores de riesgo y pronóstico</b> .....	<b>24</b>
2.4.1 Indicadores de resultados de los pacientes con AR: remisión y baja actividad de la enfermedad .....	26
2.4.2 Atención por hospitalizaciones en las personas con AR .....	26
<b>2.5 Tratamiento</b> .....	<b>27</b>
<b>2.6 Reporte de pacientes con AR a la Cuenta de Alto Costo</b> .....	<b>28</b>
<b>3 Alcance y objetivos</b> .....	<b>28</b>
<b>3.1 Alcance</b> .....	<b>28</b>
<b>3.2 Objetivo</b> .....	<b>29</b>
<b>3.3 Preguntas de investigación final concertada con todos los actores</b> .....	<b>29</b>
3.3.1 Preguntas para la evaluación de efectividad y seguridad .....	29
3.3.2 Pregunta para la evaluación económica .....	40
<b>3.4 Criterios de exclusión para el posicionamiento</b> .....	<b>41</b>
3.4.1 Población no incluida.....	41
3.4.2 Intervenciones no incluidas .....	41
3.4.3 Desenlaces no incluidos .....	41
<b>4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología</b> .....	<b>42</b>
<b>4.1 Metodología</b> .....	<b>42</b>
4.1.1 Búsqueda de información .....	42
4.1.1.1 Criterios de elegibilidad.....	42
4.1.1.2 Fuentes de información .....	43
4.1.1.3 Estrategias de búsqueda .....	44
4.1.2 Tamización de referencias y selección de estudios .....	44
4.1.3 Extracción de información .....	44
4.1.4 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios.....	45
4.1.5 Evaluación de la certeza en la evidencia .....	45

4.1.6	Síntesis de la evidencia .....	45
4.1.7	Construcción del metanálisis .....	45
<b>4.2</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>46</b>
4.2.1	Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.....	46
4.2.2	Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios .....	46
4.2.3	Síntesis narrativa de la evidencia .....	46
4.2.4	Síntesis de evidencia de efectividad .....	77
4.2.4.1	Resultados de Efectividad en la población de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide establecida: comparación entre FARME convencionales. ....	77
4.2.4.2	Resultados de efectividad en la población de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide establecida: comparación entre FARME convencionales, biológicos e inhibidores Jak.       82	
4.2.4.3	Resultados de Efectividad en la población de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide temprana: comparación entre FARME convencionales, biológicos e inhibidores Jak       84	
4.2.4.4	Resultados de Efectividad en la población de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide con factores de mal pronóstico: comparación entre FARME convencionales, biológicos e inhibidores Jak .....	86
4.2.5	Síntesis de evidencia de seguridad .....	86
4.2.5.1	Descontinuación por eventos adversos serios .....	86
4.2.5.2	Eventos adversos serios.....	87
4.2.5.3	Infecciones .....	87
4.2.5.4	Herpes Zoster .....	87
4.2.5.5	Tuberculosis.....	87
4.2.5.6	Malignidad.....	88
4.2.5.7	Mortalidad .....	88
4.2.5.8	Eventos cardiovasculares .....	88
4.2.5.9	Toxicidad Hepática .....	89
<b>5</b>	<b>Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características .....</b>	<b>90</b>
5.1	Generalidades del grupo terapéutico.....	90
5.2	Principios activos que conforman el grupo terapéutico .....	91
5.3	Mecanismo de acción .....	96
5.4	Esquemas de dosificación.....	99
5.5	Eventos adversos.....	104
5.6	Interacciones medicamentosas.....	105
5.7	Información de vigilancia poscomercialización.....	112

<b>5.8</b>	<b>Listado de registros sanitarios de las tecnologías .....</b>	<b>113</b>
<b>6</b>	<b>Evaluación económica.....</b>	<b>114</b>
<b>6.1</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>114</b>
6.1.1	Problema de decisión y marco del análisis .....	114
6.1.1.1	Población objetivo .....	114
6.1.1.2	Alternativas de evaluación .....	114
6.1.2	Métodos de modelación.....	115
6.1.2.1	Revisión sistemática de literatura económica.....	115
6.1.2.2	Modelo de decisión .....	117
6.1.2.3	Horizonte temporal y tasa de descuento .....	119
6.1.2.4	Perspectiva .....	120
<b>6.1.3</b>	<b>Identificación, medición y valoración de los costos.....</b>	<b>120</b>
6.1.3.1	Costos del tratamiento farmacológico .....	120
6.1.3.2	Costos de los eventos en salud .....	129
6.1.4	Probabilidades.....	130
6.1.5	Desenlaces y valoración.....	135
6.1.6	Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad.....	136
<b>6.2</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>137</b>
6.2.1	Caso base .....	137
6.2.2	Análisis de sensibilidad.....	144
<b>6.3</b>	<b>Discusión .....</b>	<b>152</b>
<b>7</b>	<b>Valoración del posicionamiento terapéutico .....</b>	<b>153</b>
<b>7.1</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>153</b>
7.1.1	Participantes.....	153
7.1.2	Desarrollo de los paneles .....	153
7.1.3	Votación .....	153
<b>7.2</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>157</b>
7.2.1	Evaluación de efectividad y seguridad.....	157
7.2.2	Posición de los especialistas clínicos .....	157
7.2.3	Evaluación económica.....	158
<b>7.3</b>	<b>Recomendación de posicionamiento terapéutico.....</b>	<b>158</b>
7.3.1	FARME convencionales .....	159
7.3.2	FARME biológicos y dirigidos .....	159
7.3.3	Glucocorticoides sistémicos.....	160

**7** Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

<b>7.4</b>	<b>Limitaciones .....</b>	<b>160</b>
<b>7.5</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>161</b>
<b>7.6</b>	<b>Consideraciones adicionales .....</b>	<b>161</b>
<b>8</b>	<b>Referencias.....</b>	<b>162</b>

## Listado de tablas

Tabla 2-1. Criterios diagnósticos de Artritis reumatoide .....	23
Tabla 3-1. Pregunta de investigación concertada con el panel de expertos en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.....	30
Tabla 3-2. Pregunta de investigación concertada con el panel de expertos en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con factores de mal pronóstico .....	33
Tabla 3-3. Pregunta de investigación concertada con el panel de expertos en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en etapas tempranas de la enfermedad. ....	35
Tabla 3-4. Pregunta de investigación concertada con el panel de expertos en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con enfermedad establecida.....	38
Tabla 5-1. FARME empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide .....	93
Tabla 5-2. Esquemas de dosificación de los medicamentos empleados en el tratamiento de la AR.....	99
Tabla 5-3. Interacciones medicamentosas de los principios activos empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide .....	105
Tabla 6-1. Alternativas de evaluación por grupo de población .....	114
Tabla 6-2. Precios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación .....	122
Tabla 6-3 Costo del tratamiento farmacológico anual .....	125
Tabla 6-4. Clases funcionales HAQ .....	129
Tabla 6-5 Costos asociados a las clases funcionales .....	129
Tabla 6-6 Costos asociados a los eventos de adversos - infecciones .....	129

Tabla 6-7 Costo reemplazo articular .....	130
Tabla 6-8. Probabilidad de cada intervalo de ACR por tratamiento para Incerti et al. (184).....	130
Tabla 6-9. Probabilidad de cada intervalo de ACR por tratamiento Kremer (166) .....	132
Tabla 6-10. Probabilidad de cada intervalo de ACR por tratamiento para Sooyun Lee (167).....	132
Tabla 6-11. Distribuciones de probabilidad para las curvas hasta el evento (reemplazo articular) .....	134
Tabla 6-12. Probabilidades para las condiciones iniciales de los pacientes .....	134
Tabla 6-13. Resultados del caso base .....	137
Tabla 6-14. Beneficio Monetario Neto .....	140
Tabla 6-15. Resultados del caso base de Kremer (166) .....	140
Tabla 6-16. Beneficios Monetario Neto de Kremer (166) .....	142
Tabla 6-17. Resultados del caso base Sooyun Lee (167).....	142
Tabla 6-18. Beneficios Monetario Neto de Sooyun Lee (167).....	144
Tabla 7-1. Posicionamiento de FARME convencionales.....	159
Tabla 7-2. Posicionamiento de FARME biológicos y dirigidos.....	159
Tabla 7-3. Posicionamiento de FARME convencionales.....	160

### Listado de figuras

Figura 5-1. Agrupación ATC de los medicamentos empleados en el tratamiento de la AR (Grupo L: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores).....	95
Figura 5-2. Agrupación ATC de los medicamentos empleados en el tratamiento de la AR (Demás grupos terapéuticos) .....	96
Figura 6-1. Modelo de microsimulación para el tratamiento farmacológico de pacientes con AR .....	119

Figura 6-2. Plano de costo efectividad .....	138
Figura 6-3. Composición costo total .....	138
Figura 6-4. Composición costo total de Kremer (166) .....	141
Figura 6-5. Composición costo total de Sooyun Lee (167).....	143
Figura 6-6. Análisis de sensibilidad determinístico Incerti et al. (184) .....	146
Figura 6-7. Análisis de sensibilidad determinístico Kremer (166).....	147
Figura 6-8. Análisis de sensibilidad determinístico Sooyun Lee (167) .....	148
Figura 6-9. Análisis de sensibilidad probabilístico Incerti et al. (184) .....	149
Figura 6-10. Análisis de sensibilidad probabilístico Kremer (166).....	150
Figura 6-11. Análisis de sensibilidad probabilístico Sooyun Lee (167).....	151
Figura 7-1. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.....	155

## Lista de abreviaturas y siglas

ACPA	Anticuerpos contra proteínas citrulinadas
ACR	Colegio Americano de Reumatólogos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AINES	Antinflamatorios no esteroideos
AMPA	Anticuerpos Antiproteínas Modificadas
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil
APS	Artropatía psoriásica
AR	Artritis reumatoide
ARN	Ácido ribonucleico
ASAS	Ankylosing Spondylitis Assessment of Spondylarthritis international society
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
AVD	Años vividos con discapacidad
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index
BASFI	Índice funcional de Bath
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BPI	Subescala de sueño
CASPAR	Classification criteria for Psoriatic Arthritis
cGAMP	Monofosfato cíclico de guanosina-monofosfato de adenosina
COPCORD	Programa Orientado a la Comunidad para el Control de Enfermedades Reumáticas
COX-1	Ciclooxigenasa -1
COX-2	Ciclooxigenasa -2
COXIB	Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2
DAS 28	Índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones
DE	Desviación estándar
DeCS	Descriptor en Ciencias de la Salud
DM	Diferencia de medias
DME	Diferencia de medias estandarizadas
EA	Espondilitis anquilosante
EAS	Espondiloartropatías
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
Emtree	Embase Subject Headings
EULAR	Liga Europea Contra el Reumatismo
EuroqQol	Cuestionario calidad de salud auto percibida
EVA	Escala análoga visual del dolor
FARME	Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad
FDA	Food and Drug Administration

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

FR	Factor Reumatoide
g	Gramo
GCPS	Graded Chronic Pain Scale
HAQ	Health Assesment Questionnaire
IA	Intraarticular
IFD	Articulaciones interfalángicas distales
IFN	Interferón
IFP	Articulaciones interfalángicas proximales
IgM	Inmunoglobulina M
IL	Interleucina
IL17A	Anti interleuquina 17
IM	Intramuscular
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IV	Intravenoso
JAK	Quinasa de Janus
LES	Lupus eritematoso sistémico
MCF	Articulaciones metacarpofalángicas
MCGILL	Multidimensional evaluación cuantitativa y cualitativa del dolor
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos - 1
MeSH	Medical Subject Headings
mg	miligramo
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
ODI.	Oswestry Disability Index
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCC	Péptido Cíclico Citrulinado
PCR	Proteína C reactiva
PFC	Pirofosfato de calcio
PGE2	Prostaglandina E2
PT	Posicionamiento terapéutico
RAQOL	Rheumatoid arthritis quality of life
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RSL	Revisión Sistemática de Literatura
RTNF2	Receptor 2 del factor de necrosis tumoral humano
SF-36 BPS	Bodily Pain Scale
TNF $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
UMS	Urato monosódico
UPC	Unidad de pago por capitación
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
WPAI:SHP	Work productivity and activity impairment questionnaire - specific health problem

## Glosario

**Certeza en la evidencia:** en el contexto de una revisión sistemática, las calificaciones de la certeza de la evidencia reflejan el grado de nuestra confianza en que las estimaciones del efecto son correctas. En el contexto de una guía de práctica clínica, las calificaciones de calidad reflejan el grado de nuestra confianza en que las estimaciones de un efecto son adecuadas para respaldar una decisión o recomendación en particular.

**Desenlace:** un componente del estado clínico o funcional de un participante después de que se ha aplicado una intervención, que se utiliza para evaluar la efectividad de una intervención.

**Diferencia mínima clínicamente importante:** el cambio clínico más pequeño que es importante para el paciente. Es una herramienta útil que permite a los clínicos interpretar adecuadamente los efectos de las intervenciones evaluadas en los estudios clínicos.

**Efectividad:** La efectividad significa que un efecto se detecta no bajo condiciones ideales sino bajo condiciones del mundo real. Es la medida en que una intervención específica, cuando se usa en circunstancias normales, hace lo que se pretende que haga. Los ensayos clínicos que evalúan la efectividad a veces se denominan ensayos pragmáticos o de manejo.

**Efecto adverso:** efecto no deseado o no intencionado de una intervención. (Véase también evento adverso y efecto secundario).

**Estrategia de búsqueda:** combinación de fuentes, términos y límites utilizados en la búsqueda bibliográfica para identificar información para la revisión sistemática o la evaluación de tecnología sanitaria.

**EMTREE:** tesoro de vocabulario controlado de la base de datos EMBASE.

**Estudio primario:** "Investigación original" en la que se recopilan datos. El término estudio primario a veces se usa para distinguirlo de un estudio secundario (nuevo análisis de datos recopilados previamente), metanálisis y otras formas de combinar estudios (como el análisis económico y el análisis de decisiones).

**Evaluación económica de salud:** la investigación de evaluación económica de salud analiza comparativamente intervenciones alternativas con respecto a sus usos de recursos, costos y efectos sobre la salud. Se enfoca en identificar, medir, valorar y comparar el uso de recursos, los costos y las consecuencias de beneficio / efecto para dos o más opciones alternativas de intervención.

**Evento adverso:** cualquier cambio nocivo, patológico o no intencionado en las funciones anatómicas, físicas o metabólicas evidente por signos físicos, síntomas y/o cambios microbiológicos producidos durante cualquier fase de un estudio clínico, estén o no relacionados con el tratamiento. Incluye la exacerbación de dolencias o eventos preexistentes, enfermedades intercurrentes, accidentes, la interacción con otros fármacos o el empeoramiento significativo de la enfermedad.

**Heterogeneidad:** en el metanálisis, la heterogeneidad se refiere a la variabilidad o a las diferencias en las estimaciones de los efectos entre los estudios. En ocasiones, se distingue entre la "heterogeneidad estadística" (diferencias en los efectos declarados), la "heterogeneidad metodológica" (diferencias en el diseño de estudios) y la "heterogeneidad clínica" (diferencias entre estudios en las características fundamentales de participantes, intervenciones o mediciones de resultados). Las pruebas estadísticas de heterogeneidad se utilizan para evaluar si la variabilidad observada en los resultados de los estudios tamaño del efecto es mayor a la que cabría esperar por azar. Sin embargo, estas pruebas tienen escasa potencia estadística.

**Literatura gris:** es el tipo de material que no se publica en revistas o bases de datos de fácil acceso. Incluye cosas como actas de congresos que incluyen los resúmenes de la investigación presentada en conferencias, tesis inéditas, etc.

**MeSH:** el Medical Subject Headings (Descriptores de Ciencias de la Salud) es un vocabulario controlado de términos biomédicos que identifican el contenido de cada artículo en la base de datos MEDLINE.

**Perfil de evidencia GRADE:** Perfil que permite presentar información clave acerca de todos los desenlaces relevantes para una pregunta de investigación. Este perfil presenta información acerca del cuerpo de la evidencia (p.ej. Número de estudios), los juicios acerca de la calidad de la evidencia, los resultados estadísticos claves y la calificación de la evidencia para cada desenlace. Es útil para presentar la evidencia que soporta una recomendación en las guías de práctica clínica, pero también como un resumen de la evidencia para otros propósitos, como cuando los usuarios necesitan o quieren entender los juicios acerca de la calidad de la evidencia con mayor detalle.

**Sesgo:** un error sistemático o desviación en los resultados o inferencias de la verdad. En los estudios de los efectos de la atención en salud, los principales tipos de sesgo se originan de diferencias sistemáticas en los grupos que se comparan (sesgo de selección), la atención provista, exposición a otros factores aparte de la intervención de interés (sesgo de desempeño), retiros/pérdidas o exclusiones de personas incluidas en un estudio (sesgo de deserción) o cómo se están evaluando los desenlaces (sesgo de detección). Las revisiones sistemáticas de estudios se pueden ver afectadas también particularmente por el sesgo de reporte, donde un subconjunto sesgado de todos los datos relevantes se encuentra disponible.

**Significancia clínica:** un resultado clínicamente significativo es aquel (por ejemplo, un efecto del tratamiento) que es lo suficientemente grande como para ser de importancia práctica para los pacientes y los proveedores de atención médica. Esto no es lo mismo que estadísticamente significativo. La evaluación de la importancia clínica tiene en cuenta factores como: el tamaño del efecto del tratamiento, la gravedad de la afección que se está tratando, los efectos secundarios del tratamiento y el costo. Por ejemplo, si el efecto estimado de un tratamiento para el acné fuera pequeño, pero estadísticamente significativo, pero el tratamiento fuera muy costoso y causara que muchos de los pacientes tratados sintieran náuseas,

este no sería un resultado clínicamente significativo. Mostrar que un medicamento redujo la frecuencia cardíaca en un promedio de 1 latido por minuto tampoco sería clínicamente significativo.

**Tamaño del efecto:** Un término genérico para la estimación del efecto del tratamiento para un estudio. Una medida de efecto adimensional que generalmente se usa para datos continuos cuando se usan diferentes escalas (por ejemplo, para medir el dolor) para medir un resultado y generalmente, se define como la diferencia de medias entre los grupos de intervención y control dividido por la desviación estándar de control o ambos grupos.

**Vocabulario controlado:** sistema de términos en el que intervienen, por ejemplo, definiciones, estructura jerárquica y referencias cruzadas. Su objetivo es eliminar la ambigüedad del lenguaje natural al indexar los documentos. Ejemplos de vocabularios controlados son el MeSH, utilizado en MEDLINE, y EMTREE, utilizado en EMBASE.

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de artritis reumatoide

### 1 Introducción

El proceso de posicionamiento terapéutico es un análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica, o una clase de fármacos, para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma clase con el fin de optimizar la prescripción en términos de sus beneficios, riesgos y costos. Por lo tanto, busca determinar la posición terapéutica de un medicamento frente a otras alternativas del mismo grupo para el cuidado habitual en una condición de salud, con base en la mejor evidencia científica disponible (1). Pueden requerirse tantos ejercicios de posicionamiento como subgrupos de aplicación clínica dentro de la condición existan, tales como etapas, severidad, riesgo y pronóstico, entre otros.

Teniendo en cuenta que el alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud, el presente informe se realizó a solicitud de la Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, con el propósito de llevar a cabo el posicionamiento de fármacos empleados en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, aprobados por el INVIMA a la fecha de su realización.

El grupo desarrollador fue conformado por expertos en la realización de evaluaciones de efectividad y seguridad (epidemiología clínica), evaluaciones económicas (economistas y estadísticos), experto en las tecnologías en salud (químico farmacéutico) y profesionales clínicos (en reumatología) quienes realizaron un proceso de declaración de conflictos de intereses, previo al inicio del ejercicio. En el documento adjunto (informe de gestión del espacio participativo) se describe el proceso de conformación del grupo desarrollador, la consulta a las sociedades, la evaluación de las declaraciones de conflictos de intereses y su resultado.

La definición del alcance inició con la búsqueda en la base de datos INVIMA de las tecnologías indicadas en la condición de salud de interés con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados, seguida por una búsqueda preliminar de la literatura para describir la condición de salud de interés y definir los grupos poblacionales y los desenlaces para la evaluación y comparación de efectividad y seguridad entre tratamientos, proceso que dio lugar al planteamiento de las preguntas de investigación iniciales, las cuales fueron llevadas a un proceso de deliberación formal en un panel de expertos en el tratamiento de la condición de salud, el cual dio lugar a las preguntas de investigación finales para la siguiente fase del desarrollo de este posicionamiento.

La evaluación de efectividad y seguridad implicó en el desarrollo de una revisión sistemática de literatura (RSL) la cual consistió en la búsqueda de información en

diferentes fuentes (bases de datos indexadas, literatura gris), tamización de referencias, selección de documentos y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad; la síntesis se llevó a cabo siguiendo la metodología del grupo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, la cual genera evaluaciones de la certeza en la evidencia.

Las siguientes fases que se definieron a partir de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, consistieron en la descripción de las tecnologías sanitarias, en la cual se incluyó información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías evaluadas y la realización de los análisis económicos. La evaluación económica implicó el análisis de la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad, información sobre probabilidades de los eventos en salud, los desenlaces relacionados con la historia natural de la condición y la elaboración de ejercicios de modelamiento; en los casos en los que la búsqueda de la literatura no reportó evidencia de efectividad y seguridad de alguna de las tecnologías en salud, dicha tecnología no se incluyó en la evaluación de costo-efectividad, pero se presentó la información sobre los costos de la misma para guiar desde el punto de vista económico las decisiones de posicionamiento final.

Posteriormente se llevó a cabo el panel de posicionamiento de las tecnologías de salud de acuerdo con los grupos poblacionales definidos en las preguntas de investigación finales, usando como insumos los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, evaluación económica y descripción de las tecnologías.

A lo largo del desarrollo de este informe y de la consecución de evidencia para soportar el ejercicio de posicionamiento, se realizaron tres paneles en los que participaron expertos clínicos, convocados a través de la sociedad científica correspondiente, con el propósito de garantizar la representatividad de los profesionales de salud participantes en la valoración del posicionamiento terapéutico. Los paneles fueron:

- Panel de presentación del posicionamiento y refinamiento del alcance.
- Panel de presentación de resultados de la evaluación de efectividad y seguridad y evaluación económica.
- Panel de valoración del posicionamiento terapéutico.

Los informes de posicionamiento terapéutico están dirigidos a los profesionales de la salud involucrados en la prescripción (como médicos y odontólogos) y en el seguimiento (como los profesionales en enfermería y farmacia). En este caso, el presente informe de posicionamiento terapéutico será de utilidad en la práctica clínica de los profesionales involucrados en el tratamiento y seguimiento de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide: médicos especialistas en reumatología, médicos especialistas en medicina interna, médicos familiares, médicos generales, profesionales de enfermería y químicos farmacéuticos. Debe tenerse en cuenta que estos informes no pretenden generar recomendaciones de tratamiento ni cambiar aquellas que se encuentran en las Guías de Práctica Clínica (GPC), pero sus resultados pueden ser utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

## ■ Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Los resultados finales de este ejercicio de posicionamiento terapéutico incluyen resumen ejecutivo y un informe completo que contiene la evaluación de efectividad y seguridad, la evaluación de costo-efectividad y la valoración del posicionamiento terapéutico).

## **2 Generalidades de la condición de salud**

### **2.1 Definición**

La Artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria de etiología multifactorial no comprendida totalmente, que incluye tanto factores genéticos, como ambientales (2–4). Esta enfermedad es más frecuente en mujeres y ancianos. Está caracterizada inicialmente, por cambios inflamatorios secundarios a la respuesta inmunitaria en contra del tejido sinovial de las articulaciones, lo que causa inflamación, progresando hasta el engrosamiento capsular y la afectación del cartílago y el hueso, generando deformidad, discapacidad, disminución de la calidad de vida, y comorbilidades cardiacas, entre otros (3–5). Adicionalmente, aunque con menos frecuencia, puede afectar áreas extraarticulares (3). Un adecuado diagnóstico y un tratamiento oportuno pueden mejorar los síntomas y disminuye la progresión de la enfermedad.

### **2.2 Epidemiología y carga de la enfermedad**

El porcentaje de variabilidad entre regiones del mundo, en los estudios realizados, no reporta un cambio significativo en la prevalencia de la AR; en Europa la prevalencia se estima entre el 0.3 y 1% (6). En América del norte, países como Canadá y Estados Unidos, reportan una prevalencia entre el 0.8 y el 1.1% , mientras que en América del Sur, los estudios reportan una prevalencia entre el 0.3 y el 0.9% en estudios realizados en la última década (7). Es así como, se estima que la artritis reumatoide, tiene una prevalencia en la población adulta que oscila entre el 0.5 y el 1% a nivel global (6).

En Colombia, se reportó en el año 2019, un estudio descriptivo que tomaba datos del Sistema Integral de Información de la Protección Social del Ministerio de Salud, durante el periodo comprendido entre 2012-2016, se logró identificar 248.995 casos en todo el país, y se estimó una prevalencia en la población adulta (mayor de 18 años) de 0,52%, la población con mayor frecuencia diagnóstica fueron las mujeres con el 80,7% del total de la población, y la mayor prevalencia se encontró entre el grupo etario de 70 a 74 años (8). En el estudio de prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia según la estrategia COPCORD, realizado por la Asociación Colombiana de Reumatología en seis ciudades de Colombia incluyendo 6693 participantes se reportó una prevalencia de artritis del 1,49% (IC 95%: 1,12% a 1,98%) (9).

La Artritis Reumatoide constituye una carga social y económica considerable para los sistemas de salud a nivel mundial. Los costos atribuibles durante el primer año posterior al diagnóstico se estiman en 23.441 dólares por paciente (10). A pesar de que, para el Ministerio de Salud y Protección Social, la Artritis Reumatoide, hace parte del grupo de enfermedades catastróficas, y es considerada una enfermedad de alto costo, no se cuenta con información puntual para este evento en su Análisis de Situación de Salud del año 2020 (11).

De acuerdo con la información reportada por el Instituto de métricas y observación de Salud de los Estados Unidos, Norte América es la región con mayor impacto sobre los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) a nivel global: en Canadá se estimaron 85.06 AVAD por 100000 y en Estados Unidos 78.63 AVAD por 100000; mientras que, en el norte de África y en África central, su tasa no supera los 10 AVAD por 100000. En el estudio sobre la carga de las enfermedades reumáticas más comunes en Colombia se estimó un costo de 192,46 AVAD (IC 95%: 109,7 a 239,69) por cada 100000 habitantes, para la artritis reumatoide, siendo la tercera enfermedad reumática con más alta carga para el país (12).

Así mismo, las estimaciones globales, establecen que transcurridos 10 años desde el inicio de la enfermedad el 40% de los pacientes presentarán dificultad para desempeñar funciones laborales, lo que conlleva a discapacidad laboral (13).

### 2.3 Diagnóstico

Existe una amplia heterogeneidad en la presentación clínica de la enfermedad, es por esta razón, que el diagnóstico se establece a partir de una serie de criterios que permiten clasificar a los pacientes con esta condición.

Estos criterios han sido objeto de modificaciones a lo largo de los años; además, la evidencia ha demostrado que, el inicio temprano del tratamiento ha mejorado los desenlaces en los pacientes con esta condición, es por esto, que en el año 2010 se publicaron los criterios del colegio americano de reumatología (ACR), y de la liga europea contra el reumatismo (EULAR), cuyo propósito es la identificación de pacientes con manifestaciones tempranas de la enfermedad (14). De hecho la guía Colombiana para el diagnóstico y tratamiento de sujetos con diagnóstico de artritis reumatoide recomienda el uso de los criterios clasificatorios para Artritis Reumatoide ACR/EULAR 2010 en pacientes de 16 años o más que presenten signos y síntomas de inflamación articular reciente (seis o más semanas), en al menos una articulación y en quienes esta no pueda ser mejor explicada por otra etiología (15).

Estos criterios consisten en un puntaje ponderado para cada uno de cuatro dominios, los cuales, comprenden la distribución del compromiso articular, marcadores serológicos, la presencia de reactantes de fase aguda, y la duración de los síntomas. Un puntaje de 6 o más, de un posible puntaje total de 10, permite clasificar al sujeto con artritis reumatoide definitiva (tabla 1) (16).

**Tabla 2-1. Criterios diagnósticos de Artritis reumatoide**

Dominio	Puntos
<b>Distribución articular (0-5)</b>	
1 articulación grande	0
2-10 grandes articulaciones	1

1-3 pequeñas articulaciones (sin tomar en cuenta grandes articulaciones)	2
4-10 pequeñas articulaciones (sin tomar en cuenta grandes articulaciones)	3
>10 articulaciones (al menos una articulación pequeña)	5
<b>Serología (0-3)</b>	
FR y antiCCp negativo	0
FR positivo débil o antiCCP positivo débil	2
FR títulos altos antiCCp títulos altos	3
<b>Duración de los síntomas (0-1)</b>	
< 6 semanas	0
> 6 semanas	1
<b>Reactantes de fase aguda (0-1)</b>	
PCR y VSG normales	0
PCR y VSG anormales	1

Fuente. Elaboración propia a partir de (16).

## 2.4 Historia natural, factores de riesgo y pronóstico

La artritis reumatoide es una enfermedad con un origen no muy conocido, no obstante, los factores genéticos pueden intervenir en un 50% de los casos, así mismo, factores ambientales como el cigarrillo, y otros factores de exposición, entre otros, juegan un papel importante en la respuesta inmune adaptativa e innata, al interferir con la auto-tolerancia del sistema inmunológico, en especial a nivel sinovial (3–5). Esta respuesta inmune celular y humoral anormal genera anticuerpos, como por ejemplo, el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti- proteínas modificadas (AMPA) (15).

Con la evolución de la enfermedad, la fisiopatología se encuentra principalmente enmarcada en la respuesta en contra del tejido sinovial, lo que compromete la capa de la capsula articular generando engrosamiento(2–4), así mismo, se presenta un incremento del número de macrófagos, fibroblastos, células T productoras de factor de necrosis tumoral alfa (TNF) (3–5,14). La gravedad de las erosiones del cartílago está relacionada con la hiperplasia sinovial, resultando en la formación de pannus

inflamatorio, entretanto, la activación de los osteoclastos genera la destrucción del hueso (5,14). La expresión del factor reumatoide está presente entre el 50-80% de los individuos con artritis reumatoide, este último activa los macrófagos y fibroblastos jugando un papel dominante en el proceso destructivo. Así mismo, la Interleucina (IL) 6 y el TNF son los encargados del desequilibrio entre la formación y la degradación del cartílago y la matriz ósea en la articulación (5).

En el desarrollo de la artritis reumatoide, se ha observado tanto en la fase pre-artrítica, libre de síntomas, como en la fase de artralgia clínicamente sospechosa un aumento en la presencia de los anticuerpos anti-péptido citrulinado (ACPA), estas fases están principalmente mediadas por las células T (3,5,14). La sintomatología inicial puede ser muy inespecífica, en la mayoría de los casos comienza con fatiga, anorexia, debilidad generalizada, síntomas musculares hasta que se hace evidente la sinovitis (16). En estudios de imágenes con resonancia, se ha documentado la presencia de inflamación subclínica con diferentes grados de sinovitis, edema de la medula ósea y tenosinovitis en la fase pre-artrítica, la cual, precede a la artritis en semanas o meses, mientras que otros estudios indican que el 20% puede progresar en dos años (3).

Los síntomas específicos se presentan de manera gradual con una afección poliarticular, la región afectada con mayor frecuencia, son las manos, en especial las articulaciones metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), y los carpos (14). La migración de las células B al tejido sinovial, se hace perceptible en la fase de artritis, consecuentemente, se observa la presencia ACPA positivo, la cual, se asocia con una mayor severidad, un impacto negativo en el curso de la enfermedad, y confiere un mayor riesgo de cronicidad (3).

En las fases avanzadas se puede evidenciar la presencia de deformidades con luxaciones y subluxaciones. Las deformidades más características son la desviación cubital por subluxación de las MCF, con la disposición de las articulaciones IFP en hiperextensión e hiperflexión de las interfalángicas distales (IFD) “en cuello de cisne” y la hiperextensión de la primera articulación MCF con la pérdida de la movilidad del pulgar (16).

Por otra parte, las manifestaciones extraarticulares, aunque menos frecuentes, se pueden presentar hasta en el 40% de los casos, en especial, en aquellos sujetos con títulos elevados de factor reumatoide y ACPA(13). Adicionalmente, en el 15% de los casos se pueden presentar manifestaciones clínicas graves, especialmente a nivel cardiovascular con un aumento hasta del 50% de la mortalidad (6). Las manifestaciones pulmonares son más frecuentes en hombres y se caracterizan por pleuritis, fibrosis intersticial, nódulos pleuropulmonares neumonitis y arteritis. La osteoporosis secundaria a la artritis reumatoide es frecuente y se agrava por el tratamiento con glucocorticoides (6,15).

Existe un interés reciente en la detección de sujetos en etapas tempranas de la enfermedad “etapa preclínica”, la cual, en algunos estudios se ha documentado que puede durar varios años, este interés se ha enfocado en la identificación de factores de riesgo de desarrollar una enfermedad articular persistente, la cual, pueda generar

un daño articular irreversible; estos factores de riesgo son el sexo femenino, la historia familiar de artritis reumatoide, la microbiota de la mucosa intestinal, la obesidad, la enfermedad periodontal, el tabaquismo, las infecciones , virales, las exposiciones ocupacionales, algunos marcadores serológicos, entre otros (17).

Los factores pronósticos se han establecido como una herramienta clínica para la toma de decisiones en sujetos con artritis reumatoide. Por ejemplo, el momento de iniciar tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) en sujetos con enfermedad muy temprana, la intensidad del tratamiento, el momento de realizar un cambio entre FARME, y la respuesta individual al tratamiento, son dominios en los cuales los factores pronósticos son relevantes (14,17).

Los factores que se han utilizado con mayor frecuencia en la toma de decisiones terapéuticas son, la actividad alta de la enfermedad, la presencia temprana de erosiones, y la positividad de los anticuerpos particularmente del FR y anti CCP, otros factores que se han investigado son el nivel de discapacidad basal, la enfermedad extrarticular, el tabaquismo, y los marcadores imagenológicos, genéticos y serológicos (18).

#### **2.4.1 Indicadores de resultados de los pacientes con AR: remisión y baja actividad de la enfermedad**

El objetivo del tratamiento en los pacientes con AR es lograr la remisión de la enfermedad, es decir, mantener la ausencia de signos y síntomas de actividad inflamatoria; con el fin de disminuir la progresión al daño articular, así como, preservar la funcionalidad y mejorar la calidad de vida.

Según los datos del informe de la cuenta de alto costo para el año 2019(17), el 30% de los casos prevalentes, alcanzó la remisión de la enfermedad con el tratamiento, así como el 15,3% de los casos incidentes, documentando un mejor comportamiento de estos indicadores en el año 2019 durante el histórico del seguimiento(17). Sin embargo, para el año 2020, se observó una reducción significativa en los valores de estos indicadores con un 15,5% y 8,1% para los casos prevalentes e incidentes respectivamente, lo que se traduce en un peor control de las personas con AR(17). Adicionalmente, se observó que el 15,3% y el 6,4% de los casos incidentes y prevalentes, respectivamente, alcanzaron un bajo nivel de actividad de su enfermedad para el año 2019, comparado con un 8,1% de los casos incidentes y un 2,6% de los casos prevalentes en el 2020 (19).

#### **2.4.2 Atención por hospitalizaciones en las personas con AR**

Según los datos de la cuenta de alto costo, en el año 2020 se registraron 513 personas hospitalizadas por reactivación o actividad de la AR(17); o por eventos cardiovasculares relacionados, así mismo, se observó una disminución en el número de pacientes hospitalizados comparado con el año 2019 (n=643 casos). Sin embargo, en el 0,23% de los casos no se registró información relacionada con este evento (19).

De los casos que requirieron hospitalización, el 86,55% (n=513) tuvo al menos una atención, el 10,53% dos, el 2,34% tuvo tres y el 0,39% entre 4 y 5(17). Al calcular la tasa de hospitalización por grupos de edad, se evidencia una tasa de 6,15 casos por cada 100 000 pacientes en el grupo de 70 a 74 años, y una menor tasa en el grupo de 18 a 19 años, donde no se reportaron casos(17). Adicionalmente, se observaron tasas altas en los mayores de 60 años (19).

## 2.5 Tratamiento

Las opciones de tratamiento para la artritis reumatoide (AR) se han ampliado con la disponibilidad de FARME biológicos (b) o sintéticos específicos (ts) (20).

En el año 2014 se publicó la guía Colombiana para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, en la cual se establecieron unos lineamientos para el tratamiento de los pacientes, dentro de los cuales se destacan el inicio temprano del tratamiento, los objetivos terapéuticos encaminados en lograr la remisión o la baja actividad de la enfermedad, la identificación de factores pronósticos, y 30 recomendaciones más relacionadas con intervenciones farmacológicas (15).

La Guía del Colegio Americano de Reumatología (ACR) del año 2021 para el Tratamiento de la artritis reumatoide, aborda el tratamiento con FARME, incluidos FARME sintéticos convencionales, FARME biológicos y FARME sintéticos dirigidos; además, generó recomendaciones para el tratamiento incluyendo ciertas poblaciones de alto riesgo, es decir, aquellos con enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca, desórdenes linfoproliferativos, enfermedades pulmonares, infecciones graves previas y enfermedad pulmonar micobacteriana no tuberculosa. La guía incluye 44 recomendaciones (7 fuertes y 37 condicionales) (6).

Las recomendaciones de la ACR se limitan a los FARME aprobados por la FDA de EE. UU. para el tratamiento de la AR. csFARME: hidroxicloroquina, sulfasalazina, metotrexato, leflunomida. bFARME: inhibidores del TNF (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab), inhibidor coestimulador de células T (abatacept), inhibidores del receptor de IL-6 (tocilizumab, sarilumab), anticuerpo anti-CD20 (rituximab). tsFARME: inhibidores de JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib) (6).

Las recomendaciones actualizadas de EULAR de 2021, para el manejo de la AR, centradas en la terapia farmacológica, son similares a las desarrolladas por otras organizaciones internacionales como las del Colegio Americano de Reumatología. En las recomendaciones de la EULAR se definieron dos principios generales y 11 puntos a considerar, relacionados con la confirmación diagnóstica de la AR, la evaluación de la actividad de la enfermedad inflamatoria, las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, la adherencia al tratamiento, la discapacidad funcional, el dolor, la fatiga, y el impacto de las comorbilidades (20).

De acuerdo con el informe de la situación de la artritis reumatoide en Colombia para el año 2020, en los casos incidentes de AR se utilizaron FARME sintéticos en la siguiente proporción: Metotrexato en el 70,36% (n=3.083) de los pacientes, seguido

por la leflunomida 23,94% (n= 1.049)(17). Otros medicamentos utilizados en menor proporción fueron: Azatioprina, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Cloroquina, D-Penicilamina, Hidroxicloroquina, Sales de oro, Sulfasalazina y Tofacitinib(17). El uso de fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (bFARME) en casos incidentes etanercept (n=17) y rituximab (n=15)(17). No se reportaron casos nuevos que recibieran la anakinra y el infliximab. El metotrexato, la leflunomida y la cloroquina fueron los csFARME más usados en la población prevalente con AR, en el 50,81% (n=45.801), 36,59% (n=32.983) y 14,31% (n=12.90), respectivamente (19).

Por otra parte en el año 2020 el grupo EULAR desarrollo por la metodología de consenso una definición operativa para identificar pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de difícil manejo, esta definición incluye tres criterios que debe cumplir un paciente para ser catalogado dentro de esta población, el primero haber recibido tratamiento farmacológico acorde con las recomendaciones EULAR y tener falla terapéutica a 2 bFARME/tsFARME con diferentes mecanismos de acción, el segundo la presencia de al menos una de las siguientes condiciones: actividad de la enfermedad moderada, imposibilidad de reducir la dosis de esteroide sistémico, progresión radiográfica rápida, síntomas de AR que afecten la calidad de vida y tercero una precepción de tratamiento difícil por parte del reumatólogo o por el paciente, adicionalmente, se generaron unos lineamientos de tratamiento para este grupo de pacientes (21).

## **2.6 Reporte de pacientes con AR a la Cuenta de Alto Costo**

En la Resolución 1393 de 2015 "Por la cual se establece el reporte para el registro de pacientes con Artritis Reumatoide a la Cuenta de Alto Costo" se presenta la información que las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios las pertenecientes a los regímenes especiales y de excepción, las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud y las direcciones departamentales, distritales y municipales de salud deben reportar a la CAC.

Esta información incluye datos de identificación, fechas de inicio de síntomas, visita al especialista, diagnóstico y exámenes iniciales y al diagnóstico, primer DAS 28, HAQ, tratamiento inicial, exámenes en el último semestre, último DAS 28, HAQ, tratamiento actual, número de consultas con especialista (internista, reumatólogo) e información administrativa.

## **3 Alcance y objetivos**

### **3.1 Alcance**

La definición del alcance del posicionamiento terapéutico, es el resultado de un proceso consecutivo que implica la revisión de guías de práctica clínica nacionales e internacionales, la revisión de literatura científica, y la revisión y discusión por parte de expertos clínicos, con el fin de obtener los escenarios clínicos de utilidad para un posicionamiento, los grupos y subgrupos de la población de interés, las

intervenciones que son objeto del posicionamiento y la o las preguntas de investigación que guiarán las evaluaciones de efectividad, seguridad y económica en salud, con los respectivos desenlaces priorizados para lograr las comparaciones de las moléculas al interior de los grupos.

De acuerdo con lo anterior, y a partir de la información sobre la condición de salud, donde se brinda información relacionada con el abordaje terapéutico empleado en sujetos con diagnóstico de la artritis reumatoide, se construyó el listado preliminar de medicamentos y las combinaciones propuestas, con lo cual se formularon las preguntas preliminares (definidas con el experto clínico del grupo desarrollador) y se llevó a cabo el proceso de refinamiento a través del primer panel de expertos para definir las preguntas en su versión final.

### **3.2 Objetivo**

Desarrollar el posicionamiento terapéutico de los tratamientos farmacológicos para pacientes con artritis reumatoide, mediante un proceso que incluye una evaluación de efectividad y seguridad, una evaluación económica y un ejercicio de valoración del posicionamiento terapéutico con especialistas clínicos.

Los tratamientos que se posicionarán son:

- FARME sintéticos en monoterapia
- FARME sintéticos en terapias combinadas
- FARME biológicos en monoterapia y combinados con FARME
- tsFARME: inhibidores de JAK
- Glucocorticoides sistémicos

### **3.3 Preguntas de investigación final concertada con todos los actores**

#### **3.3.1 Preguntas para la evaluación de efectividad y seguridad**

Las preguntas de investigación para la estructuración de la evaluación de efectividad y seguridad se definieron a partir de una búsqueda preliminar de la literatura en guías de práctica clínica, protocolos de manejo y revisiones de la literatura y se complementó por medio de la consulta a los especialistas clínicos del grupo desarrollador (ver Anexo A). Luego se concertó en un panel con diferentes actores (metodólogos, economistas y especialistas clínicos), cuyo desarrollo y conclusiones se presentan en el anexo B.

A continuación, se presentan las preguntas de investigación concertadas con todos los actores:

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los FARME sintéticos en monoterapia, FARME sintéticos en terapias combinadas, Biológicos en monoterapia y combinados, tsFARME: inhibidores de JAK y Glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide?

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los FARME sintéticos en monoterapia, FARME sintéticos en terapias combinadas, Biológicos en monoterapia y combinados, tsFARME: inhibidores de JAK y Glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide con factores de mal pronóstico?

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los FARME sintéticos en monoterapia, FARME sintéticos en terapias combinadas, Biológicos en monoterapia y combinados, tsFARME: inhibidores de JAK y Glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en etapas tempranas de la enfermedad?

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los FARME sintéticos en monoterapia, FARME sintéticos en terapias combinadas, Biológicos en monoterapia y combinados, tsFARME: inhibidores de JAK y Glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide con enfermedad establecida?

Los elementos correspondientes a la población, intervención, comparación y desenlaces se presentan en la Tabla 3-1 en el formato PICOT.

**Tabla 3-1. Pregunta de investigación concertada con el panel de expertos en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide**

<b>Población</b>	Pacientes mayores de 16 años, con diagnóstico de artritis reumatoide.
<b>Intervención* (Tratamientos)</b>	<p>csFARME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azatioprina</li> <li>• Ciclofosfamida</li> <li>• Ciclosporina</li> <li>• Cloroquina</li> <li>• D-penicilamina</li> <li>• Hidroxicloroquina</li> <li>• Leflunomida</li> <li>• Metotrexato (oral, subcutáneo)</li> <li>• Sulfasalazina</li> </ul> <p>bFARME:</p> <p>Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-<math>\alpha</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab</li> <li>• Certolizumab pegol</li> <li>• Etanercept</li> <li>• Golimumab</li> <li>• Infliximab</li> </ul> <p>Moduladores selectivos de la coestimulación de linfocitos T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abatacept</li> </ul> <p>Inhibidores del receptor de interleuquina 6 (IL-6):</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab</li> </ul> <p>Anticuerpos monoclonales inhibidores de CD20:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab.</li> </ul> <p>tsFARME:</p> <p>Inhibidores de la quinasa janus (JAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitinib</li> <li>• Tofacitinib</li> <li>• Upadacitinib</li> </ul> <p>Glucocorticoides sistémicos<sup>1</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Betametasona</li> <li>• Deflazacort</li> <li>• Dexametasona</li> <li>• Hidrocortisona</li> <li>• Metilprednisolona</li> <li>• Prednisolona</li> <li>• Prednisona</li> </ul>
<b>Comparador(es)</b>	Entre ellos mismos
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Efectividad</b></p> <p><b>Actividad de la enfermedad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (<b>DAS28</b>)</li> <li>• Índice de actividad clínica de la enfermedad (<b>CDAI</b>)</li> <li>• Índice simplificado de actividad de la enfermedad (<b>SDAI</b>)</li> <li>• Puntuación en la escala del Colegio Americano de Reumatología (<b>ACR</b>) (20%, 50%, 70%)</li> <li>• Respuesta según los criterios de la Liga Europea contra el Reumatismo (<b>EULAR</b>)</li> <li>• Cuestionario de evaluación del estado de salud (<b>RAPID3</b>)</li> </ul> <p><b>Control o reducción del dolor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escala Visual Análoga (<b>VAS</b>)</li> <li>• Escala de dolor de la SF- 36 (<b>SF-36 BPS</b>)</li> </ul> <p><b>Calidad de vida y escalas para la valoración de la función física:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuestionario de evaluación de la salud <b>HAQ</b></li> <li>• Escala <b>Euro-QOL</b></li> <li>• Años de vida ajustados por calidad (<b>AVAC</b>)</li> <li>• Cuestionario <b>SF-36</b></li> </ul>

## Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)

### Desenlaces reportados por pacientes

- Desenlaces reportados por los pacientes (enfermedad establecida, remisión, y disminución del DAS28)
- Estado de síntomas aceptables del paciente (**PASS**)
- Desenlaces médicos en la SF-36
- Resumen del componente físico y mental de la SF 36
- Escala de fatiga de la Evaluación Funcional de la Terapia para la Enfermedad Crónica (**FACIT-F**)
- Escala de inestabilidad en el trabajo para Artritis Reumatoide (**RA-WIS**)
- Cuestionario de deterioro de la actividad y productividad en el trabajo (**WPAI-RA**)

### Seguridad

- Eventos adversos (Eventos trombóticos, reactivación de virus de varicela zoster, pancitopenia, neutropenia, leucopenia, reacciones alérgicas, mucositis, edema, proteinuria, trastornos hepáticos, infecciones oportunistas, infecciones por micobacterias, herpes virus, infecciones micóticas)
- Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida como IAM, ACV, Cáncer, hospitalizaciones, discapacidad)
- Suspensión del tratamiento por eventos adversos (hipersensibilidad, inmunosupresión, disfunción hepática severa, infecciones severas no controladas, embarazo o lactancia)

**Abreviaturas:** bFARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad biológicos; csFARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad sintéticos convencionales; tsFARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad sintéticos de terapia dirigida; IAM: infarto agudo del miocardio; ACV: accidente cerebro vascular.

\*Se incluyen únicamente moléculas con indicación aprobada por el INVIMA para la población de interés, a la fecha de realización del posicionamiento.

<sup>1</sup>De los glucocorticoides sistémicos se incluyen aquellos de administración oral; dado el alcance del posicionamiento en el tratamiento de la artritis reumatoide, se encuentran fuera del alcance del mismo los rescates con pulsos de corticoides de administración IV y el manejo de dolor articular puntual con glucocorticoides intraarticulares

Fuente: elaboración propia

**Tabla 3-2. Pregunta de investigación concertada con el panel de expertos en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con factores de mal pronóstico**

<b>Población</b>	Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de artritis reumatoide con factores de mal pronóstico.
<b>Intervención* (Tratamientos)</b>	<p>csFARME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azatioprina</li> <li>• Ciclofosfamida</li> <li>• Ciclosporina</li> <li>• Cloroquina</li> <li>• D-penicilamina</li> <li>• Hidroxicloroquina</li> <li>• Leflunomida</li> <li>• Metotrexato (oral, subcutáneo)</li> <li>• Sulfasalazina</li> </ul> <p>bFARME:</p> <p>Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-<math>\alpha</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab</li> <li>• Certolizumab pegol</li> <li>• Etanercept</li> <li>• Golimumab</li> <li>• Infliximab</li> </ul> <p>moduladores selectivos de la coestimulación de linfocitos T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abatacept</li> </ul> <p>Inhibidores del receptor de interleuquina 6 (IL-6):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab</li> </ul> <p>Anticuerpos monoclonales inhibidores de CD20:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab.</li> </ul> <p>tsFARME:</p> <p>Inhibidores de la quinasa janus (JAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitinib</li> <li>• Tofacitinib</li> <li>• Upadacitinib</li> </ul> <p>Glucocorticoides sistémicos<sup>1</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Betametasona</li> <li>• Deflazacort</li> <li>• Dexametasona</li> <li>• Hidrocortisona</li> <li>• Metilprednisolona</li> <li>• Prednisolona</li> <li>• Prednisona</li> </ul>

**Comparador(es)**

Entre ellos mismos

**Desenlaces**

**Efectividad**

**Actividad de la enfermedad**

- Índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (**DAS28**)
- Índice de actividad clínica de la enfermedad (**CDAI**)
- Índice simplificado de actividad de la enfermedad (**SDAI**)
- Puntuación en la escala del Colegio Americano de Reumatología (**ACR**) (20%, 50%, 70%)
- Respuesta según los criterios de la Liga Europea contra el Reumatismo (**EULAR**)
- Cuestionario de evaluación del estado de salud (**RAPID3**)

**Control o reducción del dolor:**

- Escala Visual Análoga (**VAS**)
- Escala de dolor de la SF- 36 (**SF-36 BPS**)

**Calidad de vida y escalas para la valoración de la función física:**

- Cuestionario de evaluación de la salud **HAQ**
- Escala **Euro-QOL**
- Años de vida ajustados por calidad (**AVAC**)
- Cuestionario **SF-36**

**Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)**

**Desenlaces reportados por pacientes**

- Desenlaces reportados por los pacientes (enfermedad establecida, remisión, y disminución del DAS28)
- Estado de síntomas aceptables del paciente (**PASS**)
- Desenlaces médicos en la SF-36
- Resumen del componente físico y mental de la SF 36
- Escala de fatiga de la Evaluación Funcional de la Terapia para la Enfermedad Crónica (**FACIT-F**)
- Escala de inestabilidad en el trabajo para Artritis Reumatoide (**RA-WIS**)
- Cuestionario de deterioro de la actividad y productividad en el trabajo (**WPAI-RA**)

**Seguridad**

- Eventos adversos (Eventos trombóticos, reactivación de virus de varicela zoster, pancitopenia, neutropenia, leucopenia, reacciones alérgicas, mucositis, edema, proteinuria, trastornos hepáticos, infecciones oportunistas, infecciones por micobacterias, herpes virus, infecciones micóticas)
- Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida como IAM, ACV, Cáncer, hospitalizaciones, discapacidad)
- Suspensión del tratamiento por eventos adversos (hipersensibilidad, inmunosupresión, disfunción hepática severa, infecciones severas no controladas, embarazo o lactancia)

**Abreviaturas:** bFARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad biológicos; csFARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad sintéticos convencionales; tsFARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad sintéticos de terapia dirigida; IAM: infarto agudo del miocardio; ACV: accidente cerebro vascular.

\*Se incluyen únicamente moléculas con indicación aprobada por el INVIMA para la población de interés, a la fecha de realización del posicionamiento.

<sup>1</sup>De los glucocorticoides sistémicos se incluyen aquellos de administración oral; dado el alcance del posicionamiento en el tratamiento de la artritis reumatoide, se encuentran fuera del alcance del mismo los rescates con pulsos de corticoides de administración IV y el manejo de dolor articular puntual con glucocorticoides intraarticulares

Fuente: elaboración propia

**Tabla 3-3. Pregunta de investigación concertada con el panel de expertos en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en etapas tempranas de la enfermedad.**

<b>Población</b>	Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de artritis reumatoide en etapas tempranas de la enfermedad.
<b>Intervención* (Tratamientos)</b>	<p>csFARME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azatioprina</li> <li>• Ciclofosfamida</li> <li>• Ciclosporina</li> <li>• Cloroquina</li> <li>• D-penicilamina</li> <li>• Hidroxicloroquina</li> <li>• Leflunomida</li> <li>• Metotrexato (oral, subcutáneo)</li> <li>• Sulfasalazina</li> </ul> <p>bFARME:</p> <p>Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-<math>\alpha</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab</li> <li>• Certolizumab pegol</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept</li> <li>• Golimumab</li> <li>• Infliximab</li> </ul> <p>moduladores selectivos de la coestimulación de linfocitos T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abatacept</li> </ul> <p>Inhibidores del receptor de interleuquina 6 (IL-6):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab</li> </ul> <p>Anticuerpos monoclonales inhibidores de CD20:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab.</li> </ul> <p>tsFARME:</p> <p>Inhibidores de la quinasa janus (JAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitinib</li> <li>• Tofacitinib</li> <li>• Upadacitinib</li> </ul> <p>Glucocorticoides sistémicos<sup>1</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Betametasona</li> <li>• Deflazacort</li> <li>• Dexametasona</li> <li>• Hidrocortisona</li> <li>• Metilprednisolona</li> <li>• Prednisolona</li> <li>• Prednisona</li> </ul>
<b>Comparador(es)</b>	Entre ellos mismos
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Efectividad</b></p> <p><b>Actividad de la enfermedad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (<b>DAS28</b>)</li> <li>• Índice de actividad clínica de la enfermedad (<b>CDAI</b>)</li> <li>• Índice simplificado de actividad de la enfermedad (<b>SDAI</b>)</li> <li>• Puntuación en la escala del Colegio Americano de Reumatología (<b>ACR</b>) (20%, 50%, 70%)</li> <li>• Respuesta según los criterios de la Liga Europea contra el Reumatismo (<b>EULAR</b>)</li> <li>• Cuestionario de evaluación del estado de salud (<b>RAPID3</b>)</li> </ul> <p><b>Control o reducción del dolor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escala Visual Análoga (<b>VAS</b>)</li> <li>• Escala de dolor de la SF- 36 (<b>SF-36 BPS</b>)</li> </ul>

### **Calidad de vida y escalas para la valoración de la función física:**

- Cuestionario de evaluación de la salud **HAQ**
- Escala **Euro-QOL**
- Años de vida ajustados por calidad (**AVAC**)
- Cuestionario **SF-36**

### **Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)**

### **Desenlaces reportados por pacientes**

- Desenlaces reportados por los pacientes (enfermedad establecida, remisión, y disminución del DAS28)
- Estado de síntomas aceptables del paciente (**PASS**)
- Desenlaces médicos en la SF-36
- Resumen del componente físico y mental de la SF 36
- Escala de fatiga de la Evaluación Funcional de la Terapia para la Enfermedad Crónica (**FACIT-F**)
- Escala de inestabilidad en el trabajo para Artritis Reumatoide (**RA-WIS**)
- Cuestionario de deterioro de la actividad y productividad en el trabajo (**WPAI-RA**)

### **Seguridad**

- Eventos adversos (Eventos trombóticos, reactivación de virus de varicela zoster, pancitopenia, neutropenia, leucopenia, reacciones alérgicas, mucositis, edema, proteinuria, trastornos hepáticos, infecciones oportunistas, infecciones por micobacterias, herpes virus, infecciones micóticas)
- Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida como IAM, ACV, Cáncer, hospitalizaciones, discapacidad)
- Suspensión del tratamiento por eventos adversos (hipersensibilidad, inmunosupresión, disfunción hepática severa, infecciones severas no controladas, embarazo o lactancia)

**Abreviaturas:** bFARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad biológicos; csFARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad sintéticos convencionales; tsFARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad sintéticos de terapia dirigida; IAM: infarto agudo del miocardio; ACV: accidente cerebro vascular.

\*Se incluyen únicamente moléculas con indicación aprobada por el INVIMA para la población de interés, a la fecha de realización del posicionamiento.

<sup>1</sup>De los glucocorticoides sistémicos se incluyen aquellos de administración oral; dado el alcance del posicionamiento en el tratamiento de la artritis reumatoide, se encuentran fuera del alcance del mismo los

rescates con pulsos de corticoides de administración IV y el manejo de dolor articular puntual con glucocorticoides intraarticulares

Fuente: elaboración propia

**Tabla 3-4. Pregunta de investigación concertada con el panel de expertos en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con enfermedad establecida.**

<b>Población</b>	Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de artritis reumatoide con enfermedad establecida.
<b>Intervención* (Tratamientos)</b>	<p>csFARME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azatioprina</li> <li>• Ciclofosfamida</li> <li>• Ciclosporina</li> <li>• Cloroquina</li> <li>• D-penicilamina</li> <li>• Hidroxicloroquina</li> <li>• Leflunomida</li> <li>• Metotrexato (oral, subcutáneo)</li> <li>• Sulfasalazina</li> </ul> <p>bFARME:</p> <p>Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-<math>\alpha</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab</li> <li>• Certolizumab pegol</li> <li>• Etanercept</li> <li>• Golimumab</li> <li>• Infliximab</li> </ul> <p>moduladores selectivos de la coestimulación de linfocitos T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abatacept</li> </ul> <p>Inhibidores del receptor de interleuquina 6 (IL-6):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab</li> </ul> <p>Anticuerpos monoclonales inhibidores de CD20:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab.</li> </ul> <p>tsFARME:</p> <p>Inhibidores de la quinasa janus (JAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitinib</li> <li>• Tofacitinib</li> <li>• Upadacitinib</li> </ul> <p>Glucocorticoides sistémicos<sup>1</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Betametasona</li> <li>• Deflazacort</li> <li>• Dexametasona</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidrocortisona</li> <li>• Metilprednisolona</li> <li>• Prednisolona</li> <li>• Prednisona</li> </ul>
<b>Comparador(es)</b>	Entre ellos mismos
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Efectividad</b></p> <p><b>Actividad de la enfermedad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (<b>DAS28</b>)</li> <li>• Índice de actividad clínica de la enfermedad (<b>CDAI</b>)</li> <li>• Índice simplificado de actividad de la enfermedad (<b>SDAI</b>)</li> <li>• Puntuación en la escala del Colegio Americano de Reumatología (<b>ACR</b>) (20%, 50%, 70%)</li> <li>• Respuesta según los criterios de la Liga Europea contra el Reumatismo (<b>EULAR</b>)</li> <li>• Cuestionario de evaluación del estado de salud (<b>RAPID3</b>)</li> </ul> <p><b>Control o reducción del dolor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escala Visual Análoga (<b>VAS</b>)</li> <li>• Escala de dolor de la SF- 36 (<b>SF-36 BPS</b>)</li> </ul> <p><b>Calidad de vida y escalas para la valoración de la función física:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuestionario de evaluación de la salud <b>HAQ</b></li> <li>• Escala <b>Euro-QOL</b></li> <li>• Años de vida ajustados por calidad (<b>AVAC</b>)</li> <li>• Cuestionario <b>SF-36</b></li> </ul> <p><b>Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)</b></p> <p><b>Desenlaces reportados por pacientes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desenlaces reportados por los pacientes (enfermedad establecida, remisión, y disminución del DAS28)</li> <li>• Estado de síntomas aceptables del paciente (<b>PASS</b>)</li> <li>• Desenlaces médicos en la SF-36</li> <li>• Resumen del componente físico y mental de la SF 36</li> <li>• Escala de fatiga de la Evaluación Funcional de la Terapia para la Enfermedad Crónica (<b>FACIT-F</b>)</li> </ul>

- Escala de inestabilidad en el trabajo para Artritis Reumatoide (**RA-WIS**)
- Cuestionario de deterioro de la actividad y productividad en el trabajo (**WPAI-RA**)

#### **Seguridad**

- Eventos adversos (Eventos trombóticos, reactivación de virus de varicela zoster, pancitopenia, neutropenia, leucopenia, reacciones alérgicas, mucositis, edema, proteinuria, trastornos hepáticos, infecciones oportunistas, infecciones por micobacterias, herpes virus, infecciones micóticas)
- Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida como IAM, ACV, Cáncer, hospitalizaciones, discapacidad)
- Suspensión del tratamiento por eventos adversos (hipersensibilidad, inmunosupresión, disfunción hepática severa, infecciones severas no controladas, embarazo o lactancia)

**Abreviaturas:** bFARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad biológicos; csFARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad sintéticos convencionales; tsFARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad sintéticos de terapia dirigida; IAM: infarto agudo del miocardio; ACV: accidente cerebro vascular.

\*Se incluyen únicamente moléculas con indicación aprobada por el INVIMA para la población de interés, a la fecha de realización del posicionamiento.

<sup>1</sup>De los glucocorticoides sistémicos se incluyen aquellos de administración oral; dado el alcance del posicionamiento en el tratamiento de la artritis reumatoide, se encuentran fuera del alcance del mismo los rescates con pulsos de corticoides de administración IV y el manejo de dolor articular puntual con glucocorticoides intraarticulares

Fuente: elaboración propia

### **3.3.2 Pregunta para la evaluación económica**

Las preguntas de investigación para la realización de la evaluación económica, definida a partir de la pregunta para la evaluación de efectividad y seguridad además de una búsqueda preliminar de la literatura económica, complementadas por medio de la consulta a los especialistas clínicos del grupo desarrollador y concertadas en el panel de especialistas, siguiendo la estructura estándar definida en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones económica del IETS se presentan a continuación:

- ¿Cuál es la costo-utilidad de los FARME sintéticos en monoterapia, FARME sintéticos en terapias combinadas, biológicos en monoterapia y combinados, tsFARME: inhibidores de JAK y glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide?
- ¿Cuál es la costo-utilidad de los FARME sintéticos en monoterapia, FARME sintéticos en terapias combinadas, biológicos en monoterapia y combinados, tsFARME: inhibidores de JAK y glucocorticoides sistémicos para el

tratamiento de pacientes con artritis reumatoide con factores de mal pronóstico?

- ¿Cuál es la costo-utilidad de los FARME sintéticos en monoterapia, FARME sintéticos en terapias combinadas, biológicos en monoterapia y combinados, tsFARME: inhibidores de JAK y glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en etapas tempranas de la enfermedad?
- ¿Cuál es la costo-utilidad de los FARME sintéticos en monoterapia, FARME sintéticos en terapias combinadas, biológicos en monoterapia y combinados, tsFARME: inhibidores de JAK y glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide con enfermedad establecida?

### **3.4 Criterios de exclusión para el posicionamiento**

#### **3.4.1 Población no incluida**

No se incluirá la población de artritis reumatoide de difícil tratamiento debido a que su manejo depende de las circunstancias clínicas de cada paciente y de los tratamientos previos realizados.

#### **3.4.2 Intervenciones no incluidas**

No se incluirán en la evaluación económica y en el ejercicio de posicionamiento terapéutico (capítulo 7):

- Rescates con pulsos de corticoides de administración IV y manejo de dolor articular puntual con glucocorticoides intraarticulares:
  - Triamcinolona

#### **3.4.3 Desenlaces no incluidos**

- No se extraerá información de los desenlaces que no fueron calificados como críticos, de acuerdo con la metodología GRADE: años de salud equivalentes y progresión de la enfermedad.

## **4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología**

### **4.1 Metodología**

Se hizo la búsqueda de literatura a partir de las preguntas definidas en el apartado 3.3.1.

La metodología consistió en buscar revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), metanálisis y metanálisis en red publicados en los últimos cinco años; luego se revisó como se llevó a cabo el proceso de búsqueda en esas publicaciones y si este tuvo bajo riesgo de sesgo se procedió a extraer la información de los estudios primarios incluidos en las mismas. Se realizó, además, una búsqueda adicional de estudios primarios, publicados desde la fecha de búsqueda de esas RSL. Si las RSL identificadas tuvieron algún riesgo de sesgo en relación con la realización de las búsquedas, se llevó a cabo la búsqueda de estudios primarios sin restricción de fecha. Luego se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos y se procedió a la realización de un metanálisis en red si se cumplieron los supuestos para su realización.

La metodología detallada se presenta en los apartados a continuación.

#### **4.1.1 Búsqueda de información**

Para la realización de la búsqueda de información se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

##### **4.1.1.1 Criterios de elegibilidad**

###### **Criterios de inclusión**

###### **Tipo de participantes**

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años, de cualquier sexo, con diagnóstico de artritis reumatoide.

###### **Tipo de intervención**

Se incluyeron los medicamentos presentados en las tablas 3.1 a 3.4, los cuales tienen aprobación por el INVIMA para el tratamiento de la artritis reumatoide.

###### **Comparador**

Se seleccionaron estudios que hicieran las evaluaciones entre los mismos tratamientos propuestos en la intervención. En los casos en que no se disponía de estudios cabeza a cabeza para comparar la efectividad y seguridad entre esos tratamientos, se incluyeron estudios que usaron otros tratamientos solamente con el objetivo de hacer comparaciones indirectas (por ejemplo, en los metanálisis en red) caso en el cual actuaron como puentes en las redes de evidencia.

###### **Tipos de desenlaces**

Se tuvieron en cuenta los desenlaces de efectividad y seguridad calificados por los especialistas clínicos como críticos. El proceso de votación para la graduación de

los desenlaces se describe en el Anexo C. Así, se seleccionaron estudios que reportaron estos desenlaces:

Efectividad:

- Actividad de la enfermedad.
- Control del dolor.
- Calidad de vida y funcionalidad.
- Años de vida ajustados por discapacidad.
- Años de vida ajustados por calidad.
- Años de salud equivalentes.
- Progresión de la enfermedad.
- Desenlaces reportados por los pacientes.

Seguridad:

- Eventos adversos (eventos trombóticos, reactivación de virus de varicela zóster, pancitopenia, neutropenia, leucopenia, reacciones alérgicas, mucositis, edema, proteinuria, trastornos hepáticos, infecciones oportunistas, herpes, infecciones micóticas).
- Eventos adversos serios (muerte, IAM, ACV, cáncer, hospitalizaciones, discapacidad)
- Suspensión del tratamiento por eventos adversos (hipersensibilidad, inmunosupresión, disfunción hepática severa, infecciones severas no controladas).

### **Criterios de exclusión**

- Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, portugués, francés y alemán.

#### **4.1.1.2 Fuentes de información**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (22). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane, Epistemonikos y LILACS. Adicionalmente, se realizó la búsqueda de literatura gris a través de Google Académico y se complementaron con la revisión de las referencias de los estudios encontrados.

- Se accedió a MEDLINE a través de PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).
- Se accedió a Embase a través de [www.embase.com](http://www.embase.com).
- Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com).
- Se accedió a LILACS a través de <https://lilacs.bvsalud.org/en/>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

- Se accedió a Google Académico a través de <https://scholar.google.es>
- Se accedió a Epistemonikos a través de <https://www.epistemonikos.org/es>

Así mismo, se buscó información sobre vigilancia poscomercialización para documentar la frecuencia de eventos adversos asociados al uso de las tecnologías de interés, por medio de las páginas de internet del INVIMA, Uppsala Monitoring Centre, EMA (European Medicines Agency), ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil), MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - Reino Unido) y FDA (Food and Drug Administration - Estados Unidos).

#### **4.1.1.3 Estrategias de búsqueda**

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de la pregunta de investigación en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio (23). En el anexo D se presentan los términos y las estrategias de búsquedas empleadas.

#### **4.1.2 Tamización de referencias y selección de estudios**

La tamización de estudios se realizó empleando el software Rayyan, donde inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados y se procedió a la tamización.

La tamización se realizó por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de dos revisores independientes; los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para la selección de estudios, se llevó a cabo la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a su lectura, la cual se realizó de manera independiente por dos revisores. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA* (24).

#### **4.1.3 Extracción de información**

Los datos relevantes para esta RSL fueron extraídos por duplicado y de manera independiente, por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado

tras la extracción piloto realizada en uno de los artículos. Se realizó un consenso entre investigadores en caso de diferencias.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal
- Año de publicación
- Tipo de estudio
- Población
- Intervención (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Comparador (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Desenlaces críticos (tiempo de seguimiento según aplique)
- Número de pacientes en el brazo de intervención
- Número de pacientes en el brazo de comparación
- Número de eventos en el brazo de intervención
- Número de eventos en el brazo de comparación
- Resultado de la estimación del efecto (RR, HR, OR, DR, DM, DME, etc.)
- Intervalo de confianza de la medida de estimación del efecto

#### **4.1.4 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios**

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane (25). Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente, y los casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor.

#### **4.1.5 Evaluación de la certeza en la evidencia**

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el *GRADE Working Group*, el cual tienen en cuenta los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación (ver contenido de cada dominio en el glosario); dicha certeza se puede clasificar en: alta, moderada, baja y muy baja (26,27).

#### **4.1.6 Síntesis de la evidencia**

Para realizar la síntesis de la evidencia, se presenta en primer lugar el número de estudios identificados y de intervenciones evaluadas en los mismos. La información de cada estudio se describe por medio de una síntesis narrativa.

Luego se indica por medio de tablas de resumen los resultados de efectividad y seguridad para cada una de las comparaciones y desenlaces evaluados y reportados por los autores.

#### **4.1.7 Construcción del metanálisis**

No se requirió la realización de un metanálisis *de novo* en esta evaluación de efectividad y seguridad.

## 4.2 Resultados

### 4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

La búsqueda de la literatura permitió identificar 616 RSL en las bases Medline y Embase y 954 RSL en otras fuentes, luego de eliminar duplicados se tamizaron 276 referencias; la selección por texto completo permitió identificar 55 estudios para la extracción de la información y síntesis de la evidencia. En el anexo E (diagrama de flujo PRISMA) puede observarse el proceso de búsqueda hasta inclusión de textos completos, en el anexo F y G el listado de estudios incluidos y en el anexo H la evaluación de riesgo de sesgos.

### 4.2.2 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios

La evaluación de riesgo de sesgo, realizada de acuerdo con la herramienta *Risk of Bias of Systematic Reviews* (RoBIS) se presenta en el anexo H. Las herramientas RoBIS, en Excel con los detalles de respuesta a cada pregunta orientadora, se presentan el archivo suplementario. La mayoría de las limitaciones se observaron en los dominios relacionados con la síntesis y resultados y el análisis de las mismas por parte de los autores de la revisión: en el anexo H pueden observarse los juicios para cada dominio en cada estudio.

### 4.2.3 Síntesis narrativa de la evidencia

A continuación, se presenta una descripción de los estudios recuperados con las conclusiones de los autores. En los apartados 4.2.4 y 4.2.5 se presenta la síntesis y resultados de la comparación de efectividad y seguridad entre tratamientos.

Adas *et al.* (2021) evaluaron la seguridad de las estrategias de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide temprana. Se realizaron búsquedas sistemáticas en Medline, Embase y Pubmed hasta septiembre de 2020. Se incluyeron ECA doble ciego de tratamientos autorizados, administrados a pacientes con artritis reumatoide, que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato o sin tratamiento previo. Se excluyeron los estudios de extensión a largo plazo, los análisis post-hoc y agrupados, y los ECA sin brazo de comparación. Se extrajeron de todos los ECA los eventos adversos graves, las infecciones graves, y los eventos adversos no graves. Adicionalmente, se compararon mediante metanálisis y metanálisis en red (NMA) las tasas de eventos tanto en los brazos de intervención como de comparación. Luego del proceso de selección de los estudios, se incluyeron 20 ECA con 9202 pacientes. Respecto a los resultados del metanálisis, las tasas de incidencia agrupadas por 1000 años-paciente para eventos adversos graves fueron 69,8 (IC 95%: 64,9 a 74,8), infecciones graves 18,9 (IC 95%: 16,2 a 21,6) y eventos adversos no graves 1048,2 (IC 95%: 1027,5 a 1068,9). El NMA mostró que las tasas de eventos adversos graves fueron más altas con la monoterapia biológica que con la monoterapia con metotrexato.

La monoterapia con terapia biológica tuvo una tasa de eventos adversos más alta que la terapia combinada, cociente de tasas de 1,26 (IC: 95% 1,02 a 1,54). El NMA no mostró diferencias significativas entre las estrategias con respecto a las infecciones graves y a las tasas de eventos adversos no graves (28).

Alves *et al.* (2020) compararon la seguridad relativa de los diferentes inhibidores de JAK con respecto al riesgo de infecciones graves, en pacientes con artritis reumatoide. La población objeto de estudio fueron pacientes adultos diagnosticados con AR, y que no respondieron adecuadamente al menos a un FARME. Se realizaron búsquedas en diferentes buscadores, y bases de datos, para identificar ECA que evaluaran la eficacia, y la seguridad de los inhibidores de JAK, en pacientes con artritis reumatoide. Los desenlaces evaluados fueron; el riesgo de infecciones totales y graves, y las infecciones por tuberculosis y por herpes zóster. El análisis de sensibilidad desagregó los resultados según la terapia de base, y las dosis autorizadas de inhibidores de JAK. Se incluyeron 37 ECA que cumplieron los criterios de inclusión. En comparación con filgotinib, los pacientes en tratamiento con adalimumab presentaron un mayor riesgo de infección por herpes zóster. Las diferencias de riesgo entre los fármacos, no fueron estadísticamente significativas, cuando se realizó el análisis de sensibilidad. El riesgo de infecciones parece ser similar, entre los fármacos inhibidores de JAK, actualmente aprobados. Aunque los resultados iniciales sugirieron que filgotinib podría tener un riesgo reducido de herpes zóster, los análisis de sensibilidad no respaldaron estos hallazgos. Se evidenció poco control metodológico de sesgos dentro del desarrollo de la publicación. No fue posible acceder al protocolo o el texto complementario para establecer datos relacionados con la totalidad de pacientes incluidos en el metanálisis (29).

En el metanálisis publicado por Alves *et al.* (2022a) se evaluó el riesgo de infección asociado al uso de inhibidores de JAK en artritis reumatoide. La población fueron pacientes diagnosticados con artritis reumatoide basados en los criterios ACR/EULAR, manejados con inhibidores de JAK (baricitinib, filgotinib, peficitinib, tofacitinib y upadacitinib) comparado con placebo, o tratamiento activo con FARME o sin tratamiento. Los desenlaces de seguridad medidos fueron las tasas de infección, infecciones graves, infecciones por herpes zóster y tuberculosis. Se incluyeron 34 ECA con 19949 pacientes, de los cuales 13363 recibieron tratamiento con terapia biológica y 6586 recibieron metotrexato o placebo. Los ECA fueron calificados con bajo riesgo de sesgo. La falta de información sobre el seguimiento de eventos adversos fue la principal deficiencia metodológica encontrada entre los estudios. Algunos estudios no proporcionaron detalles sobre el ocultamiento de la asignación, o el proceso de asignación al azar. Los autores concluyeron que el riesgo de infecciones parece ser similar entre los fármacos inhibidores de JAK; aunque los resultados iniciales sugirieron que los pacientes tratados con filgotinib podrían tener un riesgo reducido de herpes zóster, los análisis de sensibilidad no respaldaron esos hallazgos (30).

En el otro metanálisis de Alves *et al.* (2022b) se evaluó el riesgo cardiovascular y la trombosis venosa asociados al uso de inhibidores de JAK en artritis reumatoide. La

población fueron pacientes diagnosticados con artritis reumatoide basados en los criterios ACR/EULAR, que recibieron tratamiento con inhibidores de JAK (baricitinib, filgotinib, peficitinib, tofacitinib, y upadacitinib), comparados con placebo, o con tratamiento activo con FARME o sin tratamiento. Se incluyeron los siguientes desenlaces de seguridad; cualquier evento cardiovascular (angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de la arteria carótida, aneurisma aórtico, enfermedades vasculares cerebrales (ictus y accidente isquémico transitorio) eventos tromboembólicos venosos, y muerte de origen cardiovascular) eventos cardíacos mayores (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (isquémico y hemorrágico, accidentes cerebrovasculares) o muerte cardiovascular) eventos tromboembólicos venosos (embolia pulmonar y trombosis venosa profunda). Se incluyeron 42 ECA con 23618 pacientes (15305 en terapia biológica y 8313 controles). Los autores concluyeron que la evidencia encontrada sugiere que el riesgo de eventos tromboembólicos cardiovasculares y venosos es similar entre los JKI, y que la evidencia de farmacovigilancia posterior a la comercialización será de suma importancia para confirmar la seguridad cardiovascular de estos medicamentos (31).

El artículo publicado por Alten y colaboradores en 2020 (32) no corresponde propiamente a una revisión sistemática de la literatura, se trató del resumen de cuatro ensayos clínicos en el que evaluaban el uso de un biosimilar FKB327 comparado con el producto de referencia adalimumab con citrato (CCF-RP), este artículo no contó con la rigurosidad metodológica de una revisión sistemática, ni evaluó los riesgos de sesgos propios de este tipo de estudios. El objetivo principal de este análisis fue caracterizar exhaustivamente el dolor en el sitio de aplicación (ISP), y las reacciones adversas en el sitio de aplicación (ISR), en pacientes con artritis reumatoide moderada a grave, y en sujetos sanos tratados con FKB327, en comparación con la formulación con citrato (CCF) del producto de referencia (RP) CCF-RP. Se recolectaron datos de cuatro ensayos clínicos que compararon el biosimilar contra el producto de referencia, y los diseños de estos estudios se publicaron previamente y están disponibles en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)<sup>1</sup>. Se extrajeron datos de cuatro ensayos clínicos: los sujetos de los estudios 001 y 004 fueron adultos sanos, mientras que los sujetos de los estudios 002 y 003 fueron adultos con artritis reumatoide. Se analizaron los datos de las evaluaciones de 2007 aplicaciones en 1001 sujetos. Hay una descripción y análisis pareados de los resultados de los cuatro ensayos clínicos evaluados, en las que las reacciones de dolor en el sitio de aplicación son menores en favor del biosimilar FKB327, comparado con el producto de referencia adalimumab. Debido a que observaron diferencias numéricas en la puntuación de la escala visual análoga del dolor en el sitio de aplicación (ISP), entre los pacientes tratados con FKB327 y CCF-RP, agruparon los datos de los cuatro estudios para incrementar el número de sujetos y evaluar la significancia estadística. Un modelo lineal mixto de la puntuación EVA de la ISP para FKB327 versus

---

<sup>1</sup> FKB327-002 (NCT02260791; EudraCT No.: 2014-000109-11) y FKB327-003 (NCT02405780; EudraCT No.: 20140000110-61).

adalimumab CCF-RP en los cuatro estudios mostró una mejoría de 12,6 puntos (IC 95%: -14,3 a -10,8;  $p < 0,001$ ). El Autoinyector (AI) mostró una puntuación de dolor EVA 4,4 puntos más baja en comparación con la jeringa estándar (RS) (IC 95%: -5,9 a -2,8;  $p < 0,001$ ). El AI mostró una puntuación de dolor EVA 1,7 puntos más baja en comparación con las jeringas previamente llenas (IC 95%: -3,3 a -0,1;  $p = 0,035$ ). No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en ISP por sexo, edad, peso corporal, población (sujeto sano o paciente), y sitio de inyección (muslo o abdomen). En conclusión, FKB327 se asoció a menor dolor en el lugar de la inyección en comparación con el producto de referencia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las reacciones en el lugar de la inyección, o en los eventos adversos relacionados entre FKB327, en comparación con el producto de referencia o entre los métodos de inyección de FKB327.

La revisión sistemática y el metanálisis realizado por Baghdadi (33) y publicado en 2020, tuvo como objetivo, evaluar la fuerza de la asociación entre la exposición al metotrexato y la tasa de desarrollo de diabetes tipo 2, en pacientes con artritis reumatoide. Se encontraron 4310 estudios a partir de búsquedas en bases de datos electrónicas, y se identificó un estudio adicional a través de búsquedas manuales; se excluyeron 4076 porque no cumplieron con los criterios de inclusión, para un total de 94 estudios incluidos. Se evaluó la elegibilidad de los textos completos de los 94 artículos restantes. Se excluyeron 78 estudios porque 75 artículos no tenían información sobre la exposición al metotrexato y la DM tipo 2, una publicación estaba escrita en alemán y era difícil de traducir y dos estudios no tenían datos sobre la AR. Por lo tanto, 16 estudios se incluyeron en los análisis cualitativos y cuantitativos. Se documentó una alta heterogeneidad entre los estudios dada por el diseño del estudio, la calidad metodológica, la edad de los pacientes, la duración de la enfermedad, el uso de medicamentos antirreumáticos, la determinación de la exposición al metotrexato y el resultado. Todos los artículos elegibles fueron estudios observacionales. Tres estudios tenían un diseño transversal, uno tenía un diseño de casos y controles anidado, ocho eran cohortes prospectivas y cuatro eran cohortes retrospectivas. Hubo una variación notable en la calidad metodológica de los estudios incluidos; la puntuación de calidad osciló entre 7 y 12. El autor definió como punto de corte una puntuación  $\geq 10$  para considerarlo de alta calidad metodológica. Además, la edad media de los pacientes con AR osciló entre 49 y 67 años. Los pacientes incluidos en esta revisión sistemática tenían AR establecida (el rango medio de duración de la AR fue  $2,2 \pm 8,7$  y  $14,4 \pm 12,4$  años). Cada estudio informó la exposición a metotrexato y el desarrollo de DM tipo 2 en pacientes con AR. Cinco estudios reclutaron pacientes con AR con DM tipo 2 incidente mientras que otros estudios incluyeron pacientes con AR con DM tipo 2 prevalente. Todos los estudios incluidos informaron el uso de FARME. Los factores de riesgo CV tradicionales distintos de la DM tipo 2 se evaluaron en 12 estudios, a saber, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, IMC u obesidad, antecedentes familiares de enfermedad CV, sedentarismo, edad y sexo. Sin embargo, cuatro estudios evaluaron solo la edad y el sexo de los pacientes con AR (es decir, factores de riesgo CV no modificables). Los 16 estudios se incluyeron en el metanálisis. Respecto a los resultados, se documentó un efecto beneficioso, en favor del

metotrexato en la reducción del riesgo de DM tipo 2 en pacientes con AR, el riesgo de DM tipo 2 entre los pacientes con AR expuestos a metotrexato se redujo en un 52% en comparación con los pacientes con AR que no tomaron metotrexato. El modelo de efectos aleatorios (RE) encontró un efecto similar RR 0,13 (IC 95%: 0,08 a 0,22), lo que sugiere que hubo una reducción del 87% en el riesgo de DM tipo 2 entre los pacientes con AR en tratamiento con metotrexato en comparación con el grupo control. En conclusión, el metanálisis documentó que el metotrexato podría tener un efecto prometedor en la reducción del riesgo de DM Tipo 2 en la población con AR. Los efectos a corto y largo plazo del metotrexato en el desarrollo no solo de la DM tipo 2 sino también de otros factores de riesgo CV deben explorarse mediante ensayos clínicos controlados.

En el estudio realizado por Basiru Zago A (2020) (34) el objetivo fue analizar la seguridad y eficacia del adalimumab, SB5 (biosimilar del adalimumab), baricitinib, pefacitinib y sirukumab, utilizados solos o en combinación con metotrexato, para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide. La población estuvo conformada por pacientes  $\geq 18$  años, que presentaron una respuesta inadecuada al metotrexato, definida como actividad de la enfermedad. Se realizó una revisión sistemática basada en la búsqueda en diferentes bases de datos, como clinicaltrials.gov, Pubmed, Google académico y la biblioteca Cochrane, a partir de la cual, se identificaron un total de 1093 artículos. Después de eliminar los duplicados, el número se redujo a 760 de los cuales se excluyeron 736, a partir de la revisión de títulos y resúmenes. No se establecieron con claridad los métodos de identificación de los estudios, ni tampoco el tamaño de la muestra, ni los criterios de selección de los estudios dentro de la revisión. Se limitaron las estrategias de búsqueda, dejando pocos ECA incluidos en la revisión. Se incluyeron cuatro estudios para la síntesis cualitativa, en los que se observó una mejoría en la tasa de respuesta ACR 20, en el grupo de estudio de los agentes más nuevos. SB5 (72,4%) en la semana 24, Baricitinib (70%) en la semana 12, Pefacitinib 100 mg y 150 mg (57,7% y 74,5%) en la semana 12 y Sirukumab 50 mg y 100 mg (55% y 54%) en la semana 16, respectivamente. También se encontró que la tasa de respuesta ACR 50, y ACR 70 en diferentes momentos, fue mayor en el grupo de estudio.

Best Jenie *et al.* (2021) realizaron una evaluación de la eficacia relativa de medicamentos biológicos e inhibidores de JAK (abatacept, adalimumab, baricitinib, certolizumab, filgotinib, golimumab, infliximab, rituximab, sarilumab, y tocilizumab) en pacientes en su mayoría sin tratamiento previo con este grupo de medicamentos, se incluyeron adultos con artritis reumatoide grave con una respuesta inadecuada o intolerancia a los FARME convencionales. Se realizó un metanálisis de red bayesiana de efectos fijos utilizando datos publicados de 41 ECA identificados a partir de dos revisiones sistemáticas recientes realizadas por el Instituto de Revisión Clínica y Económica, y dos estudios adicionales. Los tratamientos incluyeron inhibidores de JAK, inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNFi) y otras terapias que no son TNFi.

La eficacia se definió como lograr la remisión de la enfermedad con una puntuación DAS28 < 2,6 a las 12 y 24 semanas. Este NMA documentó que tocilizumab se asocia con una mayor probabilidad de remisión (DAS28 < 2,6), a las 12 y a las 24 semanas en comparación con la mayoría de las intervenciones evaluadas, incluidos los nuevos inhibidores de JAK, en combinación con un FARME convencional, o como monoterapia en pacientes con o sin tratamiento previo con terapia biológica o en poblaciones mixtas (35).

Calvo J, *et al.* (2018) realizaron una revisión sistemática que pretendía evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia combinada con FARME sintéticos en pacientes con artritis reumatoide comparado con terapia secuencial con FARME. Los autores realizaron dos análisis, el primero en pacientes adultos con artritis reumatoide (definida con criterios internacionales o juicio clínico), menor a dos años de evolución, sin tratamiento previo con FARME, en tratamiento con terapia combinada (doble o triple) con FARME sintéticos con o sin corticoides u otros fármacos adyuvantes; como comparador los estudios debían tener FARME sintéticos en terapia secuencial (de monoterapias o FARME que se van añadiendo). El segundo análisis se hizo en población adulta con más de dos años de evolución de la enfermedad, refractarias a tratamiento estándar en primera línea (FARME sintético) en tratamiento con terapia combinada con metotrexato o Leflunomida o terapia triple con FARME sintéticos, con o sin corticoides. Los desenlaces fueron remisión de la enfermedad (DAS28<2,8), baja actividad de la enfermedad (DAS28<3,2), ACR2, ACR50, ACR70, HAQ y SF-36. La calidad de esta revisión fue baja y con un alto riesgo de sesgo, ya que no se encontraron ensayos clínicos que evaluaran las preguntas de investigación planteadas, y adicionalmente en los ECA incluidos no se realizó la evaluación del riesgo de sesgo, se incluyeron seis estudios, tres estudios evaluaron los resultados de terapias combinadas con metotrexato y leflunomida, y tres estudios evaluaron terapia triple. La duración del tratamiento fue de 6 a 18 meses. La edad media fue de 49 años y más de la mitad era mujeres. Los autores realizaron un análisis descriptivo de los resultados de los ensayos clínicos incluidos en la revisión; para la primera pregunta que pretendía evaluar si ¿en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de reciente inicio es mejor la terapia combinada con FARME sintéticos versus la terapia secuencial con FARME sintéticos? Los autores describieron los resultados del ECA BeSt (36) en el cual, se documentó, en los grupos tratados con terapia combinada metotrexato+SSZ +prednisolona y metotrexato + Infliximab un mejor control de la enfermedad, funcionalidad, y progresión a daño radiográfico al compararlo con los grupos que recibieron monoterapia, sin embargo, presentaron mayores efectos adversos. Por otra parte, respecto a la segunda pregunta de investigación que pretendía evaluar si en pacientes con artritis reumatoide establecida refractaria al tratamiento estándar de primera línea (FARME sintético) ¿es eficaz y segura la combinación metotrexato+LEF o la triple terapia con FARME sintéticos? Se incluyeron tres ECA en los cuales se incluyeron casi 1000 pacientes con diagnóstico de AR la mayor parte con AR establecida, se documentó que la terapia combinada fue superior a la monoterapia con metotrexato, adicionalmente, la combinación de metotrexato + etanercept fue superior a la combinación de metotrexato +

sulfasalazina + hidroxicloroquina, sin embargo, esta diferencia no se sostuvo en el seguimiento a las 48 semanas. (37)

Camargo *et al.* (2017) evaluaron la eficacia en la remisión de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide, tratados con terapia biológica. La población incluida en los estudios fue de pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoide temprana (curso clínico menor de 12 meses), según criterios del ACR/EULAR 2010, los cuales, recibieron terapia biológica (infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, rituximab, anakinra, tocilizumab, abatacept, ocrelizumab) en monoterapia o terapia combinada con otros FARME. Los desenlaces establecidos fueron remisión definido a partir del DAS28  $<2,6$ . Se incluyó un total de 18 artículos con 1984 pacientes tratados con terapia biológica y 1726 con FARME convencional, y el tiempo de tratamiento osciló entre 12 a 96 meses. En general, se encontró un alto riesgo de sesgos entre los artículos primarios, a partir del sistema GRADE. Los autores concluyeron que, no hay diferencias en el desenlace de remisión de la enfermedad, en pacientes con artritis reumatoide temprana que reciben terapia biológica al compararlos con pacientes tratados con FARME convencionales (38).

Caporali *et al.* (2021) evaluaron la eficacia y la seguridad de CT-P13 SC a partir de datos clínicos históricos de infliximab IV, adalimumab y etanercept, y sus respectivos biosimilares, en pacientes con artritis reumatoide de moderada a grave. La población base fueron pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad) con artritis reumatoide de moderada a grave, definida como  $\geq 6$  articulaciones inflamadas y  $\geq 6$  articulaciones dolorosas. Se incluyeron ECA de grupos paralelos y extensiones abiertas de ECA. Se aportó poca información respecto a los criterios de elegibilidad de las revisiones para el metanálisis. Los autores identificaron 13 ECA, que asignaron al azar a más de 5400 participantes a tratamientos de interés preespecificados. La comparación con los datos históricos agrupados, sugirió una ventaja numérica para CT-P13 SC sobre el infliximab intravenoso, para casi todos los resultados de eficacia preespecificados evaluados, incluida la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28), respuestas ACR, y varias medidas de remisión y baja actividad de la enfermedad. Para la mayoría de los resultados, no hubo superposición en los intervalos de confianza del 95% entre los grupos. También se observó una ventaja numérica para CT-P13 SC en los resultados de seguridad (eventos adversos, infecciones y discontinuaciones). Los datos de los estudios de infliximab y los datos de los estudios de adalimumab y etanercept se combinaron en dos análisis separados. El número relativamente bajo de ECA de adalimumab y etanercept desarrollados durante los 10 años anteriores (es decir, el período de inclusión) impidió un metanálisis significativo de los datos de adalimumab y etanercept por separado. Para el análisis de los desenlaces binarios, se utilizó un modelo mixto lineal generalizado, a su vez, para los desenlaces continuos, se utilizó el método de la varianza inversa para el agrupamiento sin transformación. Adicionalmente, se realizaron modelos de efectos aleatorios y de efectos fijos, y los resultados se presentan juntos en diagramas de bosque. El riesgo de sesgo de los ECA incluidos fue bajo. Se incluyeron 13 ECA, los cuales, evaluaron la eficacia y la seguridad del infliximab endovenoso, infliximab subcutáneo, adalimumab, y

etanercept, y sus respectivos biosimilares, los resultados del estudio documentaron una eficacia similar entre el infliximab subcutáneo y el endovenoso, y entre el adalimumab y el etanercept al compararlos con sus biosimilares. (39).

Castagné *et al.* (2019) evaluaron la seguridad cardiovascular de tocilizumab comparado con otros FARME biológicos. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que cumplieran con los criterios de ACR/EULAR 2010, tratados con terapia biológica (tocilizumab, abatacept, rituximab o inhibidores del TNF) comparados con tocilizumab. Los desenlaces principales medidos fueron, eventos adversos cardiovasculares (ictus, infarto de miocardio y otros eventos cardiovasculares). La edad promedio de los participantes fue de 50 años, y hubo una mayor frecuencia de mujeres. Se incluyeron 19 estudios en el metanálisis; 11 ECA y ocho estudios de cohorte; el riesgo de sesgo fue bajo para la mayoría de los estudios. Los autores concluyeron que a pesar de un incremento en los niveles de colesterol, no se documentaron diferencias entre el tocilizumab y los FARME convencionales respecto al riesgo de IAM (RR 4,23 IC 95%: 0,22 a 80,64), y de eventos cerebrovasculares (RR 1,51 IC95%: 0,02 a 103,50), a su vez, no se documentaron diferencias entre el tocilizumab y los antiTNF respecto al riesgo de IAM (RR 2,00 IC95%: 0,18 a 21,84), ni de eventos cerebrovasculares (RR 1,00 IC95%: 0,06 a 15,85), tampoco se documentaron diferencias al compararlo con otros medicamentos biológicos (40).

Combe B, *et al.* (2018) evaluaron la efectividad de FARME biológicos en la progresión radiográfica de la artritis reumatoide. La población fueron adultos mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010, en tratamiento con FARME biológicos (abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab); los desenlaces medidos fueron la progresión radiográfica, medida por la escala Sharp modificada (mTSS<0,5); la duración del tratamiento fue mayor a 12 semanas. La edad promedio de los participantes fue de 49,7 a 54 años y más del 70% fueron mujeres. Se incluyeron 34 artículos, de los cuales, 20 presentaron un riesgo de sesgos no claro, en el ocultamiento de la asignación, en términos de cegamiento, 11 estudios no informaron el método utilizado para el fueron clasificados, respecto al sesgo, como de riesgo incierto. Un total de 6 estudios fueron simple ciego o con asignación abierta y fueron evaluados como de alto riesgo de sesgo. Los autores encontraron una mejoría significativa en los resultados radiográficos en pacientes con AR temprana o establecida, tratados con terapia biológica cuando se utilizó en combinación con metotrexato y, en menor medida, como monoterapia, al compararlos los pacientes tratados en monoterapia con metotrexato. No hubo evidencia de una diferencia significativa entre los pacientes tratados con FARME biológicos respecto a la inhibición de la progresión radiográfica (41).

Dang *et al.* (2020) evaluaron la eficacia relativa de la combinación de tocilizumab más FARME convencionales comparado con otros medicamentos biológicos combinados con un FARME convencional en adultos con diagnóstico de artritis reumatoide de moderada a grave, sin tratamiento previo con terapia biológica o

mixtos (<20% con experiencia con terapia biológica); adicionalmente, evaluaron pacientes que recibieron tratamiento con monoterapia con tocilizumab frente a otras monoterapias con terapia biológica en la misma población. La eficacia se definió como el logro de una respuesta ACR20 a las 24 semanas. Se seleccionaron ECA de una revisión sistemática reciente realizada por el Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER). Los tratamientos incluyeron inhibidores de JAK (upadacitinib, baricitinib y tofacitinib), inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNFi; adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab) y otros no TNFi (rituximab, sarilumab, tocilizumab y abatacept). Se realizó un NMA bayesiano para evaluar la eficacia comparativa, utilizando un modelo de efectos aleatorios para la terapia combinada y un modelo de efectos fijos para la monoterapia. Se documentó una eficacia similar (ACR20 en la semana 24) entre tocilizumab (IV y SC) y los demás medicamentos incluidos en la revisión, cuando se usan en combinación con un FARME convencional entre los diferentes grupos de pacientes. Los pacientes que recibieron tratamiento en monoterapia con tocilizumab IV alcanzaron una mayor eficacia al compararlos con los que recibieron monoterapia con adalimumab evaluada a partir de la respuesta ACR20, por esta razón los autores concluyeron que los pacientes que no pueden tolerar los FARME convencionales podrían beneficiarse más de tocilizumab que del adalimumab (42).

Decarriere *et al.* (2021) compararon la seguridad y la eficacia del metotrexato y FARME convencionales sin metotrexato en combinación con terapia biológica. Se realizó una búsqueda de estudios que compararon la efectividad, la tasa de retención, y la seguridad del metotrexato comparado con FARME convencionales sin metotrexato (leflunomida u otros), en combinación con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi), abatacept, rituximab, tocilizumab e inhibidores de JAK. El metanálisis se realizó, utilizando un enfoque de varianza inversa con modelos de efectos fijos o aleatorios. Se incluyeron 41 estudios para la RSL y 21 para el metanálisis: 13 con TNFi, 3 con abatacept y 5 con rituximab. Para los TNFi, la respuesta de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) a los 6 meses fue menor para los pacientes que recibieron FARME convencionales sin metotrexato que para los que recibieron metotrexato, con una menor tasa de retención a los 12 meses. Para el abatacept, la eficacia y la seguridad fueron similares entre los 2 grupos. Para rituximab, se documentó una mejor respuesta EULAR con leflunomida que con metotrexato, con tasas de eventos adversos similares. La evaluación de la certeza y de la calidad de la evidencia fue baja. Los autores concluyeron que los diferentes FARME convencionales parecen seguros y eficaces al combinarlos con terapia biológica en pacientes con AR y que aunque el metotrexato fue ligeramente superior a otros FARME convencionales al combinarlo con TNFi, la leflunomida puede ser superior al metotrexato al combinarla con rituximab.

Fakhouri *et al.* (2020) compararon la efectividad del baricitinib en dosis de 4 mg con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos o biológicos, en combinación con el metotrexato. La población de este estudio fueron pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con diagnóstico de artritis reumatoide con actividad moderada a severa (incluidos los pacientes con AR establecida), pacientes sin

tratamiento previo y pacientes que presentaban intolerancia o inadecuada respuesta a FARME convencionales previos. Se midió la respuesta ACR20 a las 24 semanas, para las tecnologías evaluadas. Se incluyeron para el metanálisis en red 19 estudios. Los resultados mostraron que todos los comparadores activos en combinación con el metotrexato fueron más efectivos que el placebo más metotrexato. La combinación de baricitinib 4 mg y metotrexato fue superior o igualmente efectiva en todas las respuestas ACR, y los OR favorecieron a baricitinib en la mayoría de los casos. Los resultados están en línea con otros metanálisis realizados para evaluar la eficacia de baricitinib en pacientes con AR con respuesta inadecuada a los FARME convencionales, incluido el metotrexato (43).

Donahue y colaboradores publicaron en 2019 una RSL y metanálisis en red (44) en la que evaluaron la terapia combinada de metotrexato con terapia biológica, comparada con metotrexato o terapia biológica en monoterapia. El objetivo fue evaluar el beneficio y los posibles efectos adversos de las terapias con medicamentos biológicos, en adultos con AR temprana dentro del primer año de diagnóstico. Se realizó una actualización de una revisión publicada previamente en 2012, con la literatura publicada hasta octubre 2017, se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, Cochrane Library e International Pharmaceutical Abstracts, así como literatura gris, recomendaciones de expertos, listas de referencias de literatura publicada y solicitudes de datos de evidencia complementaria. La extracción de los datos y la evaluación del riesgo de sesgo, se realizó con revisores capacitados que resumieron cada estudio utilizando un formulario estructurado y probado en un piloto y un revisor senior evaluó la precisión. Para evaluar el riesgo de sesgo, adaptaron la herramienta Cochrane Risk of Bias para ensayos controlados aleatorizados y utilizaron la herramienta Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions (ROBINS-I) para los estudios controlados no aleatorizados. Consideraron realizar un metanálisis en red para la respuesta del American College of Rheumatology 50% (ACR50), remisión medida a partir del de la enfermedad (DAS28), daño articular radiográfico, todas las interrupciones del estudio y las interrupciones atribuidas a eventos adversos. La duración de los estudios varió de 6 meses a 2 años. Más de la mitad de la población de los estudios fueron mujeres (rango de 53 a 81%), con edades medias que oscilaban entre 46 y 57 años. Los estudios incluidos reclutaron casi exclusivamente a pacientes con alta actividad de la enfermedad (el rango promedio del DAS28 osciló entre 3,6 a 7,1 años). Los tres estudios restantes reclutaron pacientes con uso previo de FARME convencionales (incluido metotrexato). La mayoría de los ensayos utilizaron la respuesta ACR, las puntuaciones de actividad de la enfermedad para medir la mejoría clínica, y las puntuaciones de Sharp o Sharp/van der Heijde, para medir la progresión radiográfica de la enfermedad.

Los resultados del metanálisis en red favorecieron la combinación de ADA más metotrexato, frente a la monoterapia con ADA, para una mayor respuesta ACR50 (RR 1,52, IC 95%: 1,28 a 1,80) y una menor progresión radiográfica (diferencia de medias estandarizada -0,38, IC 95%: -0,55 a -0,21). Así mismo la combinación etanercept (ETN) más metotrexato versus monoterapia con ETN en la respuesta ACR50 (RR, 1,57; IC 95%: 1,23 a 2,02). También se encontraron tasas de

interrupción generales más bajas para la terapia combinada que consistió en terapia biológica, específicamente inhibidores del TNF más metotrexato, al compararlo con monoterapia con metotrexato (rango de RR: 0,64 [IC 95%: 0,53 a 0,78] a 0,66 [IC 95%: 0,43 a 1,00]). En relación con las respuesta ACR50 esta fue más alta y se encontró menor progresión radiográfica para la terapia combinada de ADA más metotrexato que para la monoterapia con metotrexato (RR: 1,35; IC 95%: 1,15 a 1,59, y SMD: -0,99, IC 95%: -1,17 a -0,81). Así mismo se observaron tasas de respuesta ACR50 más altas y menos progresión radiográfica para la terapia combinada de certolizumab pegol (CZP) más metotrexato versus monoterapia con metotrexato (RR: 1,20; IC 95%: 1,04 a 1,38 y SMD: -0,38; IC 95%: -0,53 a -0,23), y para la terapia combinada con ETN más metotrexato versus la monoterapia con metotrexato (RR: 1,49; IC 95%: 1,27 a 1,74, y SMD: -0,81; IC 95%: -0,98 a -0,63). La terapia combinada de IFX más metotrexato condujo a tasas de respuesta ACR50 más altas y a una menor progresión radiográfica que la monoterapia con metotrexato (RR: 1,57; IC 95%: 1,30 a 1,88, y SMD: -0,42, IC 95%: -0,58 a -0,27).

En un ensayo clínico se evaluó el abatacept (ABA) más metotrexato sin encontrar diferencias significativas para ABA más metotrexato versus monoterapia con ABA para la respuesta ACR50, la remisión (DAS28-CRP <2,6) o la capacidad funcional. En cuanto al tocilizumab no encontraron diferencias en la remisión para TCZ más metotrexato versus monoterapia con TCZ (86% frente a 88%). Por el contrario, cuando se comparó el biológico sin TNF versus monoterapia con metotrexato se obtuvieron los siguientes resultados: diferencias significativas en la respuesta ACR50 al comparar ABA más metotrexato con monoterapia con metotrexato (RR, 1,34, IC 95%: 1,16 a 1,54).

En relación con el rituximab, esta RSL reportó los datos de un ECA que comparó rituximab 1 g más metotrexato versus rituximab 500 mg más metotrexato versus metotrexato en monoterapia. Ambos grupos de rituximab más metotrexato mejoraron significativamente la actividad de la enfermedad (DAS28: 43%, 40%, 20%, respectivamente,  $p < 0,001$ ) y las tasas de remisión (DAS28-ESR < 2,6: 31%, 25%, 13%, respectivamente,  $p < 0,0010$ ) y menor cambio radiográfico (0,36, 0,65, 1,08, respectivamente,  $p < 0,001$ ) en comparación con la monoterapia con metotrexato. Finalmente, con respecto al tocilizumab, en dos ensayos clínicos: FUNCTION y U-Act-Early evaluaron la terapia combinada de TCZ más metotrexato encontrando cambios radiográficos más pequeños y tasas de remisión más altas (DAS28-ESR <2,6: 49% frente a 19,5%,  $p < 0,001$ ) que la monoterapia con metotrexato después de uno a dos años. Ambos ensayos demostraron una mayor capacidad funcional en el grupo de combinación que en el grupo de monoterapia con metotrexato. En conclusión, para los pacientes con AR temprana y actividad de la enfermedad casi exclusivamente alta, los datos cualitativos y del metanálisis en red sugirieron que la combinación de un producto biológico TNF o no TNF con metotrexato mejora la actividad de la enfermedad y la remisión definida por DAS en comparación con la monoterapia biológica o con metotrexato.

Fautrel *et al.* (2019) realizaron una RSL y un análisis de comparaciones indirectas ajustado con emparejamiento (por edad, género, y actividad de la enfermedad en la

línea de base) en el que compararon el baricitinib versus adalimumab, tocilizumab y tofacitinib en monoterapia, en pacientes sin tratamiento previo con FARME sintético convencional o biológicos. La población fueron pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoide activa, moderada a severa, la duración del tratamiento fue de 24 semanas (DE 2 semanas), los desenlaces medidos fueron, el cambio en el dolor, medido a partir de la escala análoga del dolor, y en el cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-ID) entre la línea de base y los seis meses de seguimiento. Se incluyeron cinco estudios con el metotrexato como comparador (2608 pacientes). Se documentó una mayor reducción del dolor, y una mejoría en la escala HAQ-ID con la monoterapia con baricitinib, en comparación con la monoterapia con tocilizumab y adalimumab a los seis meses de seguimiento. No se observaron diferencias en la reducción del dolor, y en la mejoría de la función física entre baricitinib y tofacitinib. Esta es una RSL con alto riesgo de sesgo debido a que no se presentó la evaluación de calidad de los estudios incluidos (45).

Gulácsi *et al.* (2018) llevaron a cabo un metanálisis que evaluó, la eficacia entre los inhibidores de factor de necrosis tumoral (TNFi) frente a metotrexato en pacientes con artritis reumatoide en manejo con metotrexato, en manejo con medicamentos biológicos (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, sarilumab y tocilizumab). Los desenlaces medidos fueron las respuestas ACR20, ACR50, ACR70, HAQ, DAS 28. Se incluyeron 10 ECA. La duración del tratamiento fue de 24 meses, el total de pacientes incluidos fueron 4697 pacientes (iTNF 2 625 y control 2 072). Dos ECA (COMET y PREMIER) fueron doble ciego al final del año 2, y por lo tanto, su riesgo de sesgo en este momento se clasificó como bajo. Todos los demás estudios, excepto OPTIMA, tuvieron un brazo abierto en el año 2 y se consideraron de alto riesgo. El riesgo de sesgo en el año 2 para OPTIMA fue categorizado como desconocido, debido que se rompió el cegamiento de manera parcial para los no respondedores del estudio. En el año 5, todos los estudios fueron abiertos y, por lo tanto, tenían un alto riesgo de sesgo. En los estudios doble ciego, los resultados de eficacia a los 2 años mejoraron significativamente con TNFi de primera línea frente a las demás estrategias de tratamiento en pacientes los con AR sin tratamiento previo con metotrexato. No se observaron diferencias significativas en estos resultados cuando se recopilaron datos de los ECA abiertos (46).

Hadwen *et al.* (2021) evaluaron los factores demográficos, conductuales o clínicos, incluido el uso de medicamentos, asociados a la hipertensión incidente en pacientes con artritis reumatoide. Se realizaron búsquedas en MEDLINE y Scopus de estudios elegibles que investigaran longitudinalmente la hipertensión incidente o los cambios en la presión arterial (PA) en pacientes con artritis reumatoide. Dos revisores examinaron las publicaciones de acuerdo con criterios predeterminados de inclusión y exclusión. La calidad de los estudios incluidos se evaluó mediante la Newcastle Ottawa Scale y la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo. Se incluyeron 14 estudios que incluyeron a 6523 pacientes adultos (mayores de 18 años), con tratamiento establecido y con diagnóstico de Hipertensión arterial. La proporción de mujeres osciló entre el 12% y el 87%, y la edad media osciló entre los 47 y los 61 años. El ejercicio regular se asoció con una disminución de la PA sistólica,  $p = 0,021$ .

El metotrexato se asoció con una disminución del riesgo de hipertensión en dos estudios. Se documentó que la prednisona aumenta la PA y el riesgo de hipertensión en tres estudios. El riesgo de hipertensión en pacientes tratados FARME biológicos no está claro, ya que algunos estudios informan un aumento de la PA, mientras que otros no informan diferencias entre los FARME biológicos y los convencionales. A pesar de que los estudios longitudinales evalúan este desenlace son limitados, se documentó que el metotrexato y el ejercicio protegen contra el riesgo de hipertensión en pacientes con AR, mientras que la prednisona, y los inhibidores de la COX-2 pueden aumentar el riesgo de hipertensión (47).

En el estudio de Holguín *et al.* (2019) se evaluó la efectividad y la seguridad de biosimilares del infliximab frente a la molécula original del infliximab. Se incluyeron estudios realizados en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, psoriasis, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y espondilitis anquilosante, que recibieron tratamiento con el biosimilar y con infliximab. Los desenlaces fueron las proporciones de la respuesta ACR20, ACR50, ACR70, EULAR, DAS28, SDAI, CDAI, eventos adversos e inmunogenicidad. Se identificaron cinco estudios en pacientes con artritis reumatoide, uno evaluó el biosimilar SB2 y cuatro el biosimilar CT-P13, dos fueron ECA y tres una extensión en etiqueta abierta de ECA; sin embargo, solo dos estudios evaluaron el intercambio entre infliximab y los biosimilares, los cuales fueron calificados con bajo riesgo de sesgo. La duración del tratamiento varió entre 26 a 72 semanas. Los autores concluyeron que no existen diferencias en la eficacia o seguridad de continuar el tratamiento con infliximab, o intercambiarlo por su biosimilar en pacientes con condiciones médicas aprobadas (48).

Huang & Luo (2018) compararon el riesgo de eventos adversos observados con baricitinib 2 mg versus 4 mg, en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide. La población estudiada fueron pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico de artritis reumatoide. Los eventos adversos del medicamento a las 12 y 24 semanas se consideraron como criterios de valoración clínicos. Se incluyeron 4 ECA con un total de 959 participantes. A las 12 semanas, no se observaron diferencias significativas entre 2 mg y 4 mg de baricitinib respecto al desarrollo de eventos adversos graves, cualquier evento adverso después del inicio de la terapia, discontinuación de fármacos por eventos adversos, neoplasias malignas, y eventos cardíacos adversos mayores. Tampoco hubo diferencias respecto a la frecuencia de infecciones, incluidas infecciones por herpes zoster e infecciones graves. A las 24 semanas, los eventos adversos graves fueron significativamente mayores con baricitinib 4 mg en comparación con la dosis de 2 mg. No se observaron diferencias significativas en los eventos adversos por medicamentos entre baricitinib 2 mg y 4 mg a las 12 semanas de seguimiento. Sin embargo, este análisis mostró que el riesgo de eventos adversos graves era significativamente mayor con baricitinib 4 mg en comparación con baricitinib 2 mg a las 24 semanas de seguimiento. Se pudo evidenciar una fuerte sospecha de sesgo de selección en la revisión de los ECA (49).

La revisión sistemática publicada por Kirsten Janke, (50) formó parte de una evaluación de tecnologías sanitarias de medicamentos biológicos, para el tratamiento de la artritis reumatoide realizada por la agencia alemana de evaluación de tecnologías sanitarias, el Instituto para la calidad y la eficiencia en la atención sanitaria (IQWiG), con el objetivo de evaluar la efectividad de medicamentos biológicos para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. Se trató de un estudio con un riguroso diseño metodológico, con el propósito de cumplir con los supuestos de similitud, homogeneidad y consistencia indispensable para la realización de un metanálisis en red con una adecuada calidad estructural, apoyado adicionalmente por el acceso al re-análisis de datos individuales de diferentes estudios. Se identificaron 118 estudios de manera inicial, 45 evaluaron medicamentos biológicos combinados con metotrexato, en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide después del fracaso del metotrexato, se descartaron 7 estudios adicionales, por criterios que podían afectar la homogeneidad y la construcción de la red. Los 38 estudios evaluaron ocho medicamentos biológicos diferentes (abatacept (n=6), adalimumab (n=8), anakinra, (n=3), certolizumab pegol (n=4), etanercept (n=3), golimumab (n=3), infliximab (n=2), y tocilizumab (n=7)), en combinación con metotrexato. Solo dos estudios informaron una comparación directa de los medicamentos, y todos los demás estudios compararon un medicamento biológico combinado con metotrexato vs placebo con metotrexato. Se evaluaron los desenlaces de remisión clínica (CDAI  $\leq$ 2,8), baja actividad de la enfermedad (CDAI  $\leq$ 10), dolor, función física, infecciones y discontinuación por eventos adversos graves o infecciones, fatiga y mortalidad. En general, el metanálisis en red documentó pocas diferencias estadísticamente significativas respecto a los beneficios y eventos adversos, entre los medicamentos biológicos incluidos. Anakinra/metotrexato mostró menos beneficio que cualquier otro medicamento biológico, (excepto etanercept/metotrexato), con respecto a la remisión clínica o baja actividad de la enfermedad (Adalimumab con RR 3,60 (IC 95%: 1,16 a 11,22), Certolizumab pegol con RR 3,99 (IC 95%: 1,26 a 12,63), Golimumab con RR 4,68 (IC 95%: 1.24 a 17.66)), y certolizumab pegol/metotrexato mostró más daño que cualquier otro medicamento biológico, con respecto al riesgo de infecciones o eventos adversos graves. Además, golimumab/metotrexato y tocilizumab/metotrexato mostraron una mayor frecuencia de infecciones que infliximab/metotrexato (50).

Jegatheeswaran *et al.* (2019) compararon y compararon la eficacia de los inhibidores de JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib, peficitinib y decernotinib) en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide; incluyeron estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide temprana, sin tratamiento previo con metotrexato, los cuales, posteriormente, fracasaron al metotrexato y a medicamentos biológicos. Se incluyeron ensayos en monoterapia, en combinación con FARME como metotrexato, y la comparación con adalimumab, en pacientes sin tratamiento previo con medicamentos biológicos. Los resultados documentaron una eficacia superior al metotrexato, en pacientes sin tratamiento previo, e igual o superior al adalimumab. Se encontró un efecto de clase respecto a los eventos adversos. No hubo diferencias respecto a la incidencia de infecciones graves. Entre

las limitaciones de este estudio está el alto riesgo de sesgo de selección de los artículos (51).

Kerschbaumer *et al.* (2020) evaluaron la eficacia de FARME sintéticos convencionales, FARME biológicos y biosimilares, FARME sintético dirigidos o glucocorticoides (GC) en pacientes con AR. La población base del estudio fueron pacientes sin tratamiento previo con metotrexato (metotrexato) o, en general, sin tratamiento previo con FARME, respondedores insuficientes (IR) a FARME convencionales, biológicos o dirigidos. Se seleccionaron 234 resúmenes para una evaluación detallada, y finalmente se incluyeron 136. Los autores documentaron que los FARME biológicos y los inhibidores de la quinasa Janus (JAK) fueron eficaces al compararlos con placebo, en diferentes poblaciones de pacientes. Así mismo, que es eficaz cambiar a otro inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNFi) o a FARME que no sea TNFi, después del fracaso al tratamiento con TNFi. La reducción gradual de los FARME, es posible en pacientes que logran una remisión clínica estricta por un tiempo prolongado; en pacientes con actividad residual de la enfermedad, el riesgo de exacerbaciones aumenta durante la reducción gradual. Los biosimilares no son inferiores a sus productos de referencia. En pacientes con actividad residual de la enfermedad, el riesgo de exacerbaciones aumenta durante la reducción gradual (52).

Kunwar *et al.* (2018) llevaron a cabo una comparación entre el baricitinib, un inhibidor de JAK a diferentes dosis, frente al placebo para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. La población incluida fueron pacientes adultos (>18 años) los desenlaces evaluados fueron; la respuesta ACR20, ACR50, ACR70, la remisión medida con DAS28<2,6 y SDAI <3,3, y desenlaces de seguridad (algún evento adverso). Se incluyeron un total de cinco ECA, con un total de 2485 pacientes (479 en baricitinib de 2 mg, 967 con baricitinib de 4 mg y 1039 con placebo), donde el 80% fueron mujeres. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane. Se encontró que los estudios tenían un riesgo de sesgo incierto. La certeza de la evidencia se evaluó mediante el enfoque GRADE, y se consideró moderada para las respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 para baricitinib 2 y 4 mg frente a placebo. La calificación de la calidad se disminuyó a moderada debido a; la presencia de heterogeneidad, la alta tasa de rescate en el grupo de placebo, y el riesgo de sesgo incierto en los estudios individuales. Los autores concluyeron que el baricitinib es eficaz en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, y no parece presentar problemas de seguridad significativos, durante los primeros 6 meses de tratamiento (53).

La revisión sistemática y el metanálisis de Lara *et al.* (54), realizada con el propósito de evaluar eficacia y la seguridad del metotrexato o la leflunomida, en pacientes con AR como primer fármaco modificador de la enfermedad, incluyó seis estudios (Strand, Jaimes-Hernández, Ishaq, Moreland, Cohen, Emery), todos compararon ambos medicamentos y dos de ellos adicionalmente compararon con placebo (Strand y Moreland); tres estudios realizaron la evaluación a un año, un estudio a dos años y dos estudios evaluaron uno y dos años, aunque sólo se tuvo en cuenta la valoración al año. El estudio de Emery aportó casi la mitad de los pacientes (984).

Entre los aspectos metodológicos sobresalientes, se incluyeron ensayos clínicos, informes de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas previas o metanálisis, con la inclusión de pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años y con diagnóstico de AR según los criterios de la ACR 1987 o de la ACR/EULAR 2010. El ensayo de Jaimes-Hernández se realizó en pacientes mexicanos (85), y el de Ishaq en pakistaníes (240), siendo el resto europeos o norteamericanos. En los 6 ensayos seleccionados se incluyeron un total de 1984 pacientes, 986 recibieron leflunomida en dosis diaria de 20 mg, después de 100 mg diarios durante tres días como dosis de carga, y 998 recibieron metotrexato en dosis que oscilaron entre 7,5 y 20 mg semanales. Entre los resultados de efectividad más importantes, se destaca que no hubo diferencia en la probabilidad de lograr ACR 20 a las 52 semanas entre los pacientes que recibieron leflunomida o metotrexato, OR de 0,88 (IC 95%: 0,74 a 1,06;  $p = \text{NS}$ ; I<sub>2</sub> = 82%); la diferencia de medias (DM) entre grupos en la reducción del recuento de articulaciones inflamadas al final del seguimiento fue mayor para el grupo de metotrexato, DM = 0,82 (IC 95%: 0,24 a 1,39;  $p = 0,006$ ; I<sub>2</sub> = 83%); mientras tanto, la diferencia en el recuento de articulaciones dolorosas entre los grupos no alcanzó diferencias significativas, DM = 0,27 (IC 95%: -0,40 a 0,94;  $p = \text{NS}$ ; I<sub>2</sub> = 75%). Y en otros desenlaces de seguridad sólo se identificó diferencia a favor de metotrexato en la evaluación del cambio medio del índice HAQ-Di. En los niveles séricos de PCR y en la evaluación global del médico no hubo diferencias. Con respecto a los desenlaces de seguridad, el aumento de las enzimas hepáticas fue más frecuente en el grupo de leflunomida, OR = 0,38 (IC 95%: 0,27 a 0,53;  $p < 0,001$ ; I<sub>2</sub> = 76%); mientras que la incidencia de nuevas molestias gastrointestinales fue mayor para el grupo de metotrexato con OR = 1,44 (IC 95%: 1,17 a 1,79;  $p < 0,001$ ; I<sub>2</sub> = 19%), y la frecuencia de infecciones no graves durante la duración del ensayo no fue diferente entre grupos, al igual que la tasa de retiro. En conclusión, dos desenlaces fueron favorables al metotrexato: reducción del recuento de articulaciones inflamadas y en la evaluación del cambio del índice HAQ-Di; y en cuanto a eventos adversos, las enzimas hepáticas se elevaron más frecuentemente con leflunomida y las molestias gastrointestinales fueron mayores con metotrexato.

Lee *et al.* (2019) realizaron un metanálisis para comparar la efectividad y la seguridad de biosimilares y el producto de referencia de rituximab. Incluyeron estudios realizados en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide según los Criterios del Colegio Americano de Reumatología, tratados con el biosimilar de rituximab comparado con el producto de referencia del rituximab (rituxan). Los desenlaces principales fueron ACR 20, ACR50 y ACR70, DAS28 y eventos adversos. Se incluyeron 11 ECA cabeza-cabeza (829 pacientes tratados con biosimilar y 781 pacientes tratados con rituximab), 10 de 11 estudios reportaron desenlaces de seguridad, con una duración del tratamiento de 21 a 28 semanas, la edad promedio fue de 54,52 años. El riesgo de sesgo de los artículos fue bajo, aunque se encontraron evidencias de sesgo de publicación entre los estudios primarios. Esta revisión sistemática y metanálisis convencional demostraron la similitud general de la eficacia y la seguridad a largo plazo del rituximab biosimilar con las del rituximab en pacientes con AR y LNH mediante la combinación de evidencia directa de ensayos directos (55).

Lee *et al.* (2020) evaluaron la eficacia y seguridad relativas de tofacitinib y peficitinib en pacientes con artritis reumatoide (AR) con una respuesta inadecuada a los FARME realizando un metanálisis de red bayesiana para combinar evidencia directa e indirecta de ECA para examinar la eficacia y seguridad de tofacitinib y peficitinib en combinación con FARME en pacientes con una respuesta inadecuada a los FARME. Se lograron incluir 9 ECA, con un total de 3836 pacientes. Se realizaron quince comparaciones por pares, incluidas seis comparaciones directas de siete intervenciones. Se evidenció un análisis de sesgos específico en protocolo y texto complementario. En pacientes con AR con respuesta inadecuada a FARME, tofacitinib 10mg +metotrexato y peficitinib 150 mg+metotrexato fueron las intervenciones más eficaces y no se asociaron con un riesgo significativo de eventos adversos graves (56).

Lee *et al.* (2020) llevaron a cabo un metanálisis en red en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib en comparación con adalimumab en pacientes con artritis reumatoide. Los estudios incluyeron pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide basados en los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010; los desenlaces principales fueron ACR20 y eventos adversos serios, los desenlaces secundarios de efectividad fueron ACR50 y ACR70, de seguridad fueron número de pacientes con herpes zoster. La duración del tratamiento fue de 24 semanas. Se incluyeron cuatro ECA con 5451 pacientes (3432 evento de eficacia y 238 eventos de seguridad). Los autores concluyeron que baricitinib 4 mg + metotrexato y upadacitinib 15 mg + metotrexato fueron los inhibidores de JAK que mostraron el mejor rendimiento según las buenas tasas de respuesta ACR; que ni los inhibidores de JAK ni adalimumab se asociaron con un riesgo estadísticamente significativo de eventos adversos serios y herpes zoster; y que los resultados sugirieron una diferencia en la eficacia entre los diferentes inhibidores de JAK en pacientes con AR activa refractaria a metotrexato. El riesgo de sesgo de este artículo se evaluó como alto, pues no se presentaron los riesgos de sesgos de los artículos primarios (57).

López *et al.* (2022) llevaron a cabo un metanálisis donde se comparó la respuesta de agentes biológicos de referencia (inhibidores TNF) versus los biosimilares, en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, con inadecuada respuesta a FARME convencionales, manejados con infliximab, etanercept y adalimumab. Los desenlaces de efectividad fueron ACR20, ACR50 y ACR70. Incluyeron 17 ECA, siete de infliximab, tres de etanercept y siete adalimumab, con un total de 6428 pacientes (3938 en manejo con biosimilar y 2490 manejados con placebo. El seguimiento varió entre 24 a 30 semanas. El riesgo de sesgos se midió a partir de la escala Jadad: 13 ECA presentaron calidad intermedia, y 5 fueron de buena calidad. Los autores encontraron que el efecto del agente biológico de referencia, fue mejor cuando se comparó con un fármaco activo frente a un placebo, y que esto podría estar relacionado con un aumento del efecto placebo, en estudios controlados con comparador activo, o con un efecto nocebo, en estudios controlados con placebo; a esto se le llama efecto “lessebo” (58).

Ma *et al.* (2018) llevaron a cabo un metanálisis en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de medicamentos antirreumáticos. Incluyeron estudios realizados en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. Los desenlaces de efectividad medidos fueron ACR20, ACR50, y ACR70 y los desenlaces de seguridad fueron; los eventos adversos, y eventos adversos graves. Se incluyeron 56 estudios con 20898 pacientes, la duración del tratamiento fue de 12 a 54 semanas. Todos los estudios incluyeron alguno de los siguientes 10 fármacos: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, tocilizumab, abatacept, certolizumab pegol, metotrexato, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales y placebo. El riesgo de sesgo de los artículos fue bajo, no se presentaron sesgos de publicación o efecto de estudio pequeño entre los ensayos. Los autores recomendaron CZP + metotrexato como la terapia farmacológica óptima porque tiene la clasificación más alta en resultados de eficacia, y un riesgo relativamente bajo de eventos adversos; así mismo, TCZ + metotrexato como alternativa, mientras que, abatacept y los FARME convencionales, no se recomendaron debido a su baja eficacia (59).

En su revisión Moots *et al.* (2018) realizaron una comparación entre los biosimilares y los productos de referencia para los inhibidores de Factor de Necrosis Tumoral (iTNF), en pacientes con artritis reumatoide y psoriasis. Los pacientes fueron tratados con adalimumab, etanercept, e infliximab, y sus biosimilares (ABP 501 (Amjevita), SB5, M923, MSB 11022, GP2017, CHS-1420, CT-P17, SB4 (Benepali), GP2015 (Erelzi), CHS-0214, CTP05, CT-P13 (Remsima o Inflectra), SB2 (Flixabi), y GP1111). Los desenlaces de efectividad que se midieron fueron la respuesta ACR 20, ACR50, y ACR70, y el DAS28, y los desenlaces de seguridad (eventos adversos serios e inmunogenicidad). Los artículos incluidos para el análisis de artritis reumatoide fueron, cinco para los productos de referencia, y seis para biosimilares. El tiempo de seguimiento fue definido a seis meses. El riesgo de sesgo de la mayoría de los ECA fue bajo, dos estudios presentaron riesgo moderado (uno por cegamiento no claro y uno con aleatorización no clara). Los autores concluyeron que, las diferencias observadas en las tasas de respuesta al tratamiento entre los ensayos originales, y los ensayos de los medicamentos biológicos de referencia y sus respectivos biosimilares, pueden atribuirse a diferencias en el diseño del estudio y/o las características iniciales de los pacientes (60).

Murray *et al* (2018) compararon la efectividad de los biológicos en la inhibición de la progresión radiográfica a un año, en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide temprana menor de 4 años, y establecida mayor de 4 años, que recibieron primera línea de tratamiento biológico (adalimumab + metotrexato, etanercept + metotrexato, infliximab + metotrexato, rituximab + metotrexato, certolizumab + metotrexato, golimumab + metotrexato, anakinra + metotrexato, abatacept + metotrexato, y tocilizumab + metotrexato), la duración del tratamiento de los estudios fue de más de 4 meses, los desenlaces medidos fueron las escalas del Puntaje total de Sharp modificado de van der Heijde. La media de edad fue 47 a 57 años, la mayoría (>67%) de los pacientes fueron mujeres. Se incluyeron 16 ECA en la síntesis de evidencia (8046 pacientes); dos estudios de abatacept, tres estudios

de adalimumab, tres estudios de certolizumab, un estudio de etanercept, un estudio de golimumab, dos estudios de infliximab, dos estudios de rituximab y dos estudios de tocilizumab. El riesgo fue bajo para la mayoría de los estudios, excepto FUNCTION el cual fue no claro, y alto para ATTRACT. Los autores encontraron que los medicamentos biológicos inhiben la progresión radiográfica en pacientes con AR al cabo de 1 año; sin embargo, la evidencia publicada más allá de 1 año es limitada (61).

En el estudio de Narváez F *et al.* (2020) se evaluó la respuesta de tocilizumab y sarilumab en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, mayores de 18 años, con inadecuada respuesta al menos a un tratamiento con FARME biológico. Los desenlaces medidos fueron; la remisión (DAS28<2,6) y la baja actividad de la enfermedad (DAS28<3,5); la duración del tratamiento fue de 24 a 152 semanas. Se incluyeron 15 estudios, 12 ECA y siete estudios observacionales con más de 5000 pacientes, para el tocilizumab se incluyeron 11 estudios, de los cuales siete eran ECA. Los autores encontraron que, la actividad de la enfermedad, se redujo más rápidamente en las primeras etapas del tratamiento en pacientes sin tratamiento biológico. Sin embargo, se puede esperar una eficacia similar en pacientes que experimentaron un fracaso a al menos un FARME biológico (principalmente TNFi), más allá de los primeros 6 a 12 meses de tratamiento, lo que sugiere que la respuesta se produce independientemente del número de TNFi previos. El riesgo de sesgo de este estudio fue alto, pues no se evaluaron los riesgos de sesgos de los artículos primarios (62).

En el estudio de Osiri et al. (2003) (63) se determinó la eficacia y la seguridad de leflunomida, en el tratamiento de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de artritis reumatoide, que cumplieron con los criterios ACR 1987, los cuales, tenían que tener la enfermedad activa medida a partir del recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, de la duración de la rigidez matinal, y de la medición de los reactantes de fase aguda. Se desarrolló una RSL y un metanálisis, se incluyeron estudios que compararon el tratamiento con leflunomida en monoterapia o en terapia combinada, a una dosis de 20 a 25 mg/día con o sin dosis de carga de 100 mg/día, administrada en los tres primeros días, comparado contra placebo u otros FARME convencionales, la duración del tratamiento debía ser de al menos 12 semanas, los desenlaces medidos fueron; el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, la intensidad del dolor medida a partir del VAS, la evaluación global de la actividad reportada por el paciente y por el médico, la actividad funcional, los reactantes de fase aguda, así como, la progresión del daño radiológico para ensayos de más de 12 meses de duración, a su vez, se incluyeron las mediciones del ACR20, ACR50 y ACR 70, así como, el cambio medio en el DAS28 desde el basal, adicionalmente, se midieron el HAQ, eventos adversos y retiros por eventos adversos, en total se incluyeron 33 ECA, de los cuales, 20 tuvieron riesgo de sesgo moderado y 13 alto riesgo de sesgo, 8 estudios tuvieron una alta calidad. Respecto a los resultados; 11 ECA compararon la eficacia de la leflunomida versus el metotrexato, el intervalo de duración del tratamiento fue entre 3 meses y 2 años, no se documentó diferencia en las tasas de respuesta ACR20 a los 3, 4, 6, 12 y 24 meses; para el ACR50, no hubo diferencias significativas en el número de

respondedores a los 12 y 24 meses. Un número significativamente mayor de pacientes cumplieron el criterio de respuesta ACR70, en el grupo con leflunomida comparado con el metotrexato a los 12 meses (RR 0.44, IC 95%: 0.26 a 0.77), pero esta diferencia no fue sostenida a los dos años (RR 0.72, IC 95%: 0.44 a 1.18), a su vez, no se documentaron diferencias respecto a otros desenlaces, tales como, el recuento articular, la evaluación global, la eritrosedimentación, el dolor, la productividad laboral, la progresión radiográfica ni el HAQ, por otra parte, se documentó una reducción significativa en los niveles de PCR, después de 3 meses de tratamiento con leflunomida comparado con metotrexato (DME -3.02 mg/dl, IC 95%: -5.94 a -0.09), respecto al SF-36 se observó una mejoría significativa en el componente físico (DME -3.0 puntos, IC 95%: -5.41 a -0.59), pero no en el componente mental (-0.6 puntos, IC 95%: -3.01 a 1.81). Respecto a los desenlaces de seguridad los pacientes en tratamiento con leflunomida, tuvieron una mayor probabilidad de suspender el tratamiento, al compararlos con el grupo en monoterapia con metotrexato (RR 1.26, IC 95%: 1.08 a 1.48) a los 12 meses, pero esta diferencia no fue sostenida en el seguimiento a los dos años.

Respecto a los eventos adversos gastrointestinales, ocurrieron con menor frecuencia en el grupo en tratamiento con leflunomida comparado con el metotrexato (RR 0,50, IC 95%: 0,28 a 0,92), no hubo diferencias significativas respecto a la elevación de las transaminasas entre los dos grupos de tratamiento (RR 0,66, IC 95%: 0,31 a 1,39), adicionalmente, ocurrió una mayor frecuencia de eventos alérgicos leves en el grupo en tratamiento con la leflunomida al compararlo con el grupo en tratamiento con metotrexato (RR 1,51, IC 95%: 1,19 a 1,92), así mismo, se documentó un mayor riesgo de alopecia reversible en el grupo en tratamiento con leflunomida (RR 1,72, IC 95%: 1,32 a 2,24), así como de desarrollar hipertensión arterial (RR 2,29, IC 95%: 1,42 a 3,69). No hubo diferencias significativas respecto a la tasa de infecciones entre ambos grupos de tratamiento.

En el mismo estudio en la comparación de leflunomida con sulfasalazina no hubo diferencias en las tasas de respuesta entre los dos grupos de tratamiento a los 6 y a los 12 meses; solo a los 24 meses, la tasa de respuesta ACR20 en el grupo de leflunomida fue significativamente mejor que para el grupo tratado con sulfasalazina (RR 0,73, IC 95%: 0,57 a 0,93). Respecto a la tasa de respuesta ACR50 a los 24 meses, un número significativamente mayor de pacientes tratados con leflunomida, alcanzó la respuesta ACR50 comparado con la sulfasalazina (RR 0,48, IC 95%: 0,28 a 0,80), no obstante, el número de respondedores ACR70, en los grupos tratados con leflunomida y sulfasalazina no fue diferente; por otra parte, no hubo diferencias

en la reducción del recuento de articulaciones dolorosas o inflamadas, a los 6 y 12 meses, sin embargo, a los 24 meses, la leflunomida fue significativamente más eficaz que la sulfasalazina en la reducción del número de articulaciones dolorosas (DME -3,33 articulaciones, IC 95%: -5,83 a -0,83), e inflamadas (DME -2,62 articulaciones, IC 95%: -4,67 a -0,57), no hubo diferencias significativas en el cambio de la evaluación global reportada tanto por el paciente como por el médico a los 6 y 12 meses. A los 24 meses, las evaluaciones globales reportadas por el paciente y por el médico mejoraron significativamente en el grupo con leflunomida (DME para evaluación global del paciente -0,68 puntos, IC 95%: -1,35 a -0,01; DME para evaluación global del médico -0,7 puntos, IC 95%: -1,37 a -0,03), comparado con el grupo tratado con sulfasalazina. Respecto a los reactantes de fase aguda en el grupo tratado con leflunomida, al compararlo con sulfasalazina a los 6 meses se documentó una menor reducción en el nivel de la VSG (DME 9,2 mm/hr, IC 95%: 3,47 a 14,93), no obstante, no hubo diferencias en el cambio en los niveles de VSG entre leflunomida y sulfasalazina a los 12 y 24 meses, a su vez la leflunomida redujo los niveles de PCR en forma significativa a los 6, 12 y 24 meses de tratamiento, cuando se compararon con la sulfasalazina (DME del cambio en el nivel de la PCR -1,20 mg/dl, IC 95%: -1,98 a -0,42); la DME de los cambios en el nivel de la PCR a los 12 y 24 meses fue de -1,10, IC 95%: -2,17 a -0,03) y -1,40, IC 95%: -2,77 a -0,33), respectivamente. A su vez, se documentó una reducción significativa en la intensidad del dolor medida a través de la escala visual análoga, en el grupo que recibió leflunomida comparado con el grupo tratado con sulfasalazina en todos los cortes de seguimiento: -7,5 mm (IC 95%: -14,21 a -0,79), -11,4 mm (IC 95%: -20,35 a -2,45) y -15,1 mm (IC 95%: -25,16 a -5,04), para los 6, 12 y 24 meses respectivamente. En relación con el HAQ a los 6 y a los 24 meses, la leflunomida mejoró el HAQ en forma significativa al compararlo con el grupo con sulfasalazina: DME -0,25 puntos (IC 95%: -0,42 a -0,08) y DME -0,29 puntos (IC 95%: -0,57 a -0,01), respectivamente; esta diferencia en el puntaje de HAQ no se observó a los 12 meses. No hubo diferencias significativas en los dos grupos de tratamiento respecto a los puntajes de progresión radiográfica a los 6 y 12 meses. No hubo diferencias respecto al riesgo de retiros entre los dos grupos de tratamiento (RR 0,77, IC 95% 0,45 a 1,33), no hubo diferencias significativas respecto a los eventos adversos gastrointestinales en ambos grupos de tratamiento (RR 0,88, IC 95%: 0,63 a 1,22), a su vez no hubo diferencias significativas respecto a la elevación de las transaminasas (RR 0,60, IC 95%: 0,15 a 2,46), ni respecto a la frecuencia de reacciones alérgicas leves (RR 1,00, IC 95%: 0,52 a 1,92) ni de alopecia reversible (RR 1,57, IC 95%: 0,63 a 3,93); no se documentaron diferencias significativas respecto a la tasa de infecciones entre ambos grupos de tratamiento, ni respecto al riesgo de desarrollar hipertensión arterial (RR 1,00, IC 95%: 0,21 a 4,87).

En la comparación de leflunomida versus ciclosporina A, no hubo diferencias significativas en las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70, a los 12 meses de tratamiento; el cambio medio en el puntaje DAS28 desde el basal fue significativamente mejor en los pacientes en tratamiento con ciclosporina que en el grupo en tratamiento con leflunomida a los 12 meses de tratamiento (DME 0,25 puntos, IC 95%: 0,15 a 0,35). Sin embargo, el número de pacientes que alcanzaron

baja actividad de la enfermedad medida a partir del puntaje DAS28  $<3,2$  no fue significativamente diferente entre los dos grupos de tratamiento. En relación con la tasa de suspensión del tratamiento esta fue mayor para el grupo en tratamiento con leflunomida al compararla con ciclosporina (RR 4,38, IC 95%: 1,02 a 18,84).

En el mismo estudio de Osiris (2003) se comparó la eficacia de la combinación de leflunomida con metotrexato versus el metotrexato en monoterapia, respecto a las respuestas ACR20, ACR50, y ACR 70, un número significativamente mayor de pacientes en tratamiento con la combinación leflunomida + metotrexato alcanzaron la respuesta ACR20, ACR50 y ACR 70 comparado con el grupo en monoterapia con el metotrexato a las 24 semanas. El RR para los respondedores ACR20 fue de (RR 0.42 IC 95% 0.29 a 0.63); para los respondedores ACR50, (RR 0.23 IC 95% 0.11 a 0.48); y para los respondedores ACR70, (RR 0.23 IC 95% 0.07 a 0.77), por otra parte a las 48 semanas, el estudio de extensión no documentó diferencias significativas respecto a las tasas de respuesta en ambos grupos de tratamiento, respecto a los recuentos articulares, se documentó una reducción significativa en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, en el grupo tratado con terapia combinada (leflunomida + metotrexato) comparado con el grupo en monoterapia con metotrexato, a las 24 semanas. La DME para los recuentos de articulaciones dolorosas fue de (DME -7.6 articulaciones IC 95%: -10.59 a -4.61), y la DME para las articulaciones inflamadas fue de (DME -3.6 articulaciones IC 95%: -5.47 a -1.73) no se documentaron diferencias significativas a las 48 semanas de tratamiento. En relación con la evaluación global, el grupo de pacientes en tratamiento con terapia combinada (leflunomida + metotrexato), presentó una mejoría, al compararlo con el grupo en tratamiento con monoterapia (metotrexato), significativamente mayor tanto en la evaluación global del paciente, como la del médico, a las 24 semanas de tratamiento. Respecto a los niveles de eritrosedimentación, no hubo diferencias en los dos grupos de tratamiento, a su vez, respecto a los niveles de PCR, el grupo en tratamiento con terapia combinada (metotrexato + leflunomida) logró una reducción mayor en los niveles de PCR, al compararlo con el grupo en tratamiento con monoterapia (metotrexato), la DME del cambio en los niveles de PCR fue de -12.1 mg/l (95% IC -19.84 a -4.36). A las 48 semanas no se documentaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. La severidad del dolor disminuyó en forma significativa en el grupo tratado con terapia combinada, al compararlo con el grupo en monoterapia con metotrexato a las 24 semanas. La DME del cambio en la severidad del dolor, medida a partir del VAS fue de (DME -16.9 mm IC 95%: -23.7 a -10.1), esta diferencia no fue observada en el seguimiento de extensión a las 48 semanas. Respecto al HAQ a las 24 semanas, el grupo que recibió terapia combinada (metotrexato + leflunomida) presentó una mejoría significativamente mayor en los valores del HAQ, al compararlo con el grupo que recibió monoterapia con metotrexato (DME -0.3 puntos, IC 95%: -0.42 a -0.18), no obstante, a las 48 semanas, no se documentaron diferencias significativas en los valores del HAQ ni del SF-36, entre los dos grupos de tratamiento. La tasa total de retiros del tratamiento, o retiros relacionados eventos adversos al tratamiento, no fue significativamente diferente, en el grupo de pacientes que recibió tratamiento con terapia combinada (metotrexato + leflunomida), comparado con los que recibieron

monoterapia con metotrexato a la semana 24, tampoco hubo diferencias entre los grupos de tratamiento, respecto a la tasa de eventos adversos serios, a las 48 semanas de tratamiento.

La revisión sistemática y el metanálisis en red de Paglia et al de 2021 (64), tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de los AINES y los corticosteroides, en el tratamiento de la artritis reumatoide. Incluyó un total de 26 estudios (ECA), 21 (10.503 pacientes) para AINES, y 5 (1.544 pacientes) para corticosteroides, siendo posible el metanálisis sólo con los estudios de los AINES. Entre las limitaciones identificadas fue la poca actualidad de los estudios (el más reciente era de 2010, sólo uno y los más antiguos de 1987, dos), y el importante riesgo de sesgo, dado que un estudio fue evaluado con mínimo riesgo de sesgo, y los demás con alto riesgo de sesgo, de acuerdo con el gráfico aportado. Adicionalmente, no se presentó una evaluación adecuada de la heterogeneidad de los estudios. En relación con los corticoides, Prednisolona 7,5 y prednisona 5,0, 7,5 y 10 miligramos al día, mostraron beneficios en la reducción de las erosiones articulares y la actividad de la enfermedad, aunque, con efectos adversos gastrointestinales más frecuentes. Finalmente se advierte, que la calidad de los estudios primarios incluidos en la revisión, fue un factor limitante para el análisis y para la interpretación cautelosa de los resultados, invitando a la realización de ECA para confirmar, o descartar, los hallazgos de la RSL y MA.

El estudio de Paul y colaboradores (65), publicado en 2020, tenía como objetivo evaluar si el uso del abatacept (ABA) de manera temprana, en pacientes con diagnóstico de AR, podría tener mayores beneficios, respecto a la terapia estándar. Se realizó una revisión sistemática de la literatura y un metanálisis en red (MAR). Se comparó el uso de FARME biológicos en monoterapia versus la combinación, de los FARME biológicos, con FARME convencionales. Se realizó un MAR Bayesiano de ensayos clínicos controlados. Los desenlaces medidos fueron; la respuesta ACR50, la remisión de la enfermedad a partir del DAS28, la tasa de abandono debido a efectos adversos, y los abandonos totales. Se utilizó la metodología de la colaboración Cochrane, se incluyeron estudios enfocados en el manejo de la AR temprana (menos de dos años), en pacientes tratados con FARME en monoterapia o en terapia combinada. Se realizaron búsquedas de la literatura desde enero 1998 hasta junio 2018, en las bases de datos MEDLINE, Embase, Cochrane, y de enero 2014 hasta julio 2018 de los registros de congresos del ACR y EULAR, así como, literatura gris. De 15866 registros encontrados fueron excluidos 14405 referencias, y otras 1371 durante la tamización de texto completo. En total, 90 publicaciones (66 artículos de revista, 16 resúmenes de congreso, y ocho registros de ensayos clínicos) obteniendo 69 estudios. 43 fueron ECA y 26 observacionales. ABA como monoterapia, fue similar a la combinación de ABA+metotrexato (metotrexato), para la respuesta ACR50 (RR: 0,82 [IC 95% 0,51-1,35]), y la remisión DAS28 (RR: 0,69 [IC 95% 0,37-1,3]), así como, para el retiro al debido a efectos adversos (RR: 2,35 [IC 95% 0,69-7,38]), y el retiro por todas las causas (RR: 1,73 [IC 95% 0,905- 3,35]). ABA como monoterapia y ABA+metotrexato, fueron ambos comparables con todas las otras terapias, respecto a los principales resultados de eficacia y seguridad. Los datos del estudio observacional informados, fueron congruentes con el análisis de

los ECA. En conclusión, los resultados de esta revisión sistemática y MAR, documentan una eficacia y seguridad similares, entre ABA (como monoterapia o en combinación con metotrexato) y otros medicamentos biológicos en pacientes con AR temprana.

Ruiz García *et al.* (2017), en su RSL evaluaron la eficacia y la seguridad del certolizumab pegol en cualquier dosis (50-400 mg), comparado con placebo, o placebo más metotrexato. La población fueron adultos mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide (AR) persistente, activa (definida por los criterios de la Asociación americana Contra el Reumatismo, ACR); la duración del tratamiento osciló entre 12 a las 52 semanas, los desenlaces medidos fueron; la respuesta ACR50, la calidad de vida relacionada con la salud, medida con el HAQ-ID y el SF-36, la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28), los cambios radiológicos, y se evaluaron desenlaces de seguridad, medidos como eventos adversos graves (EAS), pérdidas, y pérdidas por eventos adversos. Se incluyeron 14 ECA: siete en el análisis de efectividad (5422 participantes) y 13 en el análisis de seguridad (5273 participantes). Las proporciones entre hombres y mujeres fueron similares. El riesgo de sesgo fue bajo para los 14 artículos y la certeza en la evidencia fue juzgada como moderada, debido a imprecisión.

Esta revisión documento que, el certolizumab pegol en comparación con placebo, es efectivo, mejora el ACR50, la calidad de vida y aumenta las posibilidades de remisión. Además, certolizumab pegol comparado con placebo redujo el riesgo de daño radiográfico. Existe un riesgo potencial de eventos adversos graves, como hipertensión y tuberculosis en personas susceptibles, que se debe tener en cuenta al considerar certolizumab pegol. No hubo evidencia directa que comparara certolizumab con otros inhibidores del TNF. Esta es una RSL con bajo riesgo de sesgo (66).

En el estudio de Ruscitti *et al.* (2018) se comparó el ajuste de dosis y la discontinuación de los inhibidores de factor de necrosis tumoral (iTNF), en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en remisión clínica, o baja actividad de la enfermedad. La población se definió como pacientes tratados con iTNF, con adecuado control de la enfermedad, definido como; la disminución de la dosis o la discontinuación del iTNF, comparado con las estrategias terapéuticas convencionales, los desenlaces medidos fueron mantener la mejoría clínica, además estabilidad respecto a la funcionalidad, y ausencia de progresión a daño estructural. La duración del tratamiento fue de 3 a 6 meses. Se incluyeron 16 artículos, tres revisiones sistemáticas, seis ECA y siete estudios abiertos (7319 pacientes). Los autores concluyeron que los pacientes con AR, tratados tempranamente con TNFi, y que lograron sus objetivos clínicos terapéuticos, parecen mantener la respuesta clínica, después de disminuir o suspender el TNFi. El riesgo de sesgos de esta revisión fue alto, pues no se presenta la evaluación de calidad de los estudios primarios incluidos (67).

Sherbini *et al.* (2021) compararon el uso de metotrexato como monoterapia, en primera línea, o en combinación con otros FARME sintéticos, respecto al desarrollo de eventos adversos. La población fueron pacientes adultos (>18 años), con

diagnóstico de artritis reumatoide, que recibieron tratamiento en monoterapia, o en terapia combinada con otros FARME sintéticos, o con glucocorticoides, comparado con cualquier otro FARME. Los desenlaces medidos fueron eventos adversos (gastrointestinales, náuseas, dolor abdominal, diarrea, aumento de las enzimas hepáticas, algún evento adverso mucocutáneo, alopecia, cefalea, mareo, algún evento pulmonar, neumonitis y eventos adversos serios). Se incluyeron 46 artículos (34 ECA y 12 estudios observacionales), el total de pacientes fue 10122 pacientes, con una proporción de mujeres del 73,3%, la duración del tratamiento fue 16 meses con una desviación estándar de 8 meses. El riesgo de sesgos fue moderado en 11 estudios, bajo en 29 estudios y desconocido en 5 estudios. Se calificó el riesgo de sesgo como moderado, a los estudios principalmente debido a cuestiones relacionadas con el sesgo de selección o de informe. Esta revisión proporciona una visión general actualizada de la prevalencia de EA asociados con metotrexato en pacientes con AR (68).

En su revisión, Simpson *et al.* (2018), compararon pacientes tratados con un medicamento biológico o un biosimilar versus FARME convencionales, durante seis meses. Se incluyeron dos poblaciones de adultos con artritis reumatoide: por una parte, sin tratamiento previo con metotrexato con AR activa grave (DAS28>5,1), y adultos con AR activa moderada a grave (DAS28>3,2) previamente tratados con FARME convencionales. Los desenlaces fueron ACR20, ACR50, ACR70 y respuesta EULAR. Se incluyeron 46 estudios aleatorizados que evaluaron abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, y su biosimilar SB4 (Benepali), golimumab, infliximab, y sus biosimilares CT-P13 (Inflectra o Remsima), y SB2 (Flixabi), y tocilizumab. La duración del seguimiento varió entre 20-30 semanas de seguimiento. Hubo un bajo riesgo de sesgo en términos de cegamiento y análisis; la mayoría de los ECA fueron cegados (74%), e informaron análisis con intención de tratar o intención de tratar modificado; hubo un mayor riesgo de sesgo con respecto a la aleatorización, con un informe poco claro de la generación de la secuencia y el ocultamiento de la asignación (54% y 52% de los ECA, respectivamente). En pacientes sin tratamiento previo con metotrexato, no hubo pruebas suficientes de que la combinación de FARME biológicos fuera superior a dos o más FARME convencionales. En pacientes experimentados con FARME convencionales, los FARME biológicos y FARME biosimilares fueron comparables, y todas las combinaciones de FARME biológicos / FARME biosimilares fueron superiores a los FARME convencionales individuales (69).

Singh *et al.* (2020) realizaron un metanálisis que comparó, la seguridad de los iTNF versus FARME sintéticos, en el desarrollo de eventos adversos cardiovasculares, en pacientes con artritis reumatoide. Los desenlaces medidos fueron; reporte de eventos adversos cardiovasculares graves (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebro vascular, muerte cardiovascular con o sin angina, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica y aneurisma aórtico y abdominal). Se incluyeron un total de 14 estudios; todos los estudios incluidos se ajustaron por edad, sexo, y factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión, hiperlipidemia), y antecedentes de enfermedad cardiovascular; ocho fueron ajustados por su condición de fumador. Los estudios incluidos en el metanálisis

tuvieron alto riesgo de sesgo. Los autores concluyeron que, en comparación con TNFi, el tocilizumab puede estar asociado con un riesgo reducido de eventos cardiovasculares mayores, mientras que los FARME convencionales, pueden estar asociados con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores, y con accidente cerebrovascular (70).

Song *et al.* (2019) evaluaron la eficacia y la seguridad relativas, del tofacitinib y del upadacitinib en pacientes con artritis reumatoide (AR) con una respuesta inadecuada a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos, o a los biológicos convencionales, se desarrolló un metanálisis de red bayesiano, para combinar la evidencia directa e indirecta de ensayos controlados aleatorizados, para examinar la eficacia y la seguridad del tofacitinib y del upadacitinib en combinación con metotrexato, en pacientes con artritis reumatoide con respuesta inadecuada a tratamiento. Dos revisores se encargaron de la identificación, selección de estudios y extracción de datos. Se incluyeron 9 ECA con 5794 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Hubo 15 comparaciones por pares, incluidas 10 comparaciones directas de 6 intervenciones. Upadacitinib 15 mg + metotrexato, y upadacitinib 30 mg + metotrexato, se encontraron entre los tratamientos más eficaces para la AR activa con respuesta inadecuada a FARME. No se asociaron con riesgos significativos de eventos adversos graves (71).

Suarez *et al.* (2000) (72) evaluó los efectos a corto plazo de la azatioprina en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide. En esta RSL incluyeron ECA que hubieran comparado azatioprina a una dosis mínima de 2 mg/Kg/día versus placebo. Los desenlaces incluidos fueron el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, el dolor medido a partir de la escala visual análoga, las evaluaciones globales reportadas por el paciente y por el médico, el estado funcional, los reactantes de fase aguda, el daño radiológico, la suspensión del tratamiento, y los eventos adversos. Se incluyeron 3 ECA, la evaluación de la calidad de los estudios fue moderada para dos estudios y baja para un estudio, el tiempo de seguimiento fue de 16 semanas, respecto al puntaje de las articulaciones dolorosas, se documentó que la azatioprina fue superior al placebo (DME -0.98 IC 95%: -1.45, -0.50), así como, una mejoría estadísticamente significativa en el número de articulaciones inflamadas (DME -2.44; IC 95%: -3.79, -1.10) adicionalmente, se documentó, una mejoría significativa en la intensidad del dolor, evaluada a partir del cambio desde el valor basal (DME-1.05 [95%CI -1.85, -0.25). Los retiros relacionados con eventos adversos fueron 4,6 veces más probables en el grupo que recibió azatioprina versus placebo (IC 95%: 1,16 a 17,85). Todos los retiros fueron relacionados con eventos adversos. Las reacciones adversas más frecuentes, relacionadas con la azatioprina, fueron los eventos adversos gastrointestinales 5/34, mucocutáneos 4/15, y hematológicos 3/34, por la baja frecuencia de pacientes, solo los eventos adversos gastrointestinales fueron significativamente mayores en el grupo con azatioprina OR=7,81 (IC 95%: 1,24 a 49,19).

En el estudio de Suarez-Almazor *et al* (2000) (73), se estimaron los efectos a corto plazo del tratamiento con D-penicilamina, en sujetos con diagnóstico de artritis

reumatoide, a través de una revisión sistemática en la que se incluyeron ECA que hubieran comparado D-penicilamina versus placebo, en sujetos con diagnóstico de artritis reumatoide, el tiempo de seguimiento fue de 4 meses a 1 año, se evaluaron medidas de efectividad, tales como, el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, la medición de la escala visual análoga del dolor, la evaluación global del paciente y del médico, los reactantes de fase aguda, el daño radiológico, adicionalmente, se midieron eventos adversos; se incluyeron 6 ECA, 425 pacientes recibieron D-penicilamina y 258 placebo, la calidad de los estudios fue evaluada de forma independiente por dos evaluadores, utilizando la escala de Jadad (Jadad 1996), 4 estudios tuvieron calidad buena y dos estudios baja calidad. El estudio documentó una eficacia estadísticamente significativa en favor de la D-penicilamina, para el recuento de articulaciones dolorosas (DME ponderada -0.51 [IC 95%:-0.88, -0.14]), para la medición del dolor (DME ponderada -0.56 (IC 95%:-0.87, -0.26)), y para la evaluación global (DME 0.97 (IC 95%:-1.25, -0.70)), respecto a los eventos adversos, se documentaron significativamente más retiros en el grupo de D-penicilamina, al compararlo con el grupo placebo (OR=1.63 y 2.13 respectivamente), la mayoría por eventos adversos (OR = 2.60 and 4.95 respectivamente).

Suarez-Almazor et al (2000) (74), compararon la eficacia y la seguridad, de la ciclofosfamida versus placebo, en sujetos adultos con artritis reumatoide, se llevó a cabo una RSL en la que se incluyeron 2 ECA, que cumplieron con los criterios de elegibilidad, la calidad fue evaluada utilizando la escala de Jadad, se incluyeron dos ECA, la evaluación de la calidad fue buena para un estudio y baja para el segundo, en total se incluyeron 70 pacientes, de los cuales, 31 recibieron tratamiento con ciclofosfamida, respecto a la efectividad, la ciclofosfamida fue significativamente mejor, respecto al recuento de articulaciones dolorosas (DME -0.57 (95%CI: - 1.05; -0.09)), recuento de articulaciones inflamadas -0.59 (95%CI: -1.08; -0.10). Los autores concluyeron que si bien se documentó un beneficio clínico de la ciclofosfamida, debido a los eventos adversos serios su uso debería permanecer limitado a paciente quienes han fallado al tratamiento con otras terapias.

Tanaka *et al.* (2021) realizaron una comparación indirecta de peficitinib, tofacitinib, y baricitinib, para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide. Se realizaron búsquedas de ensayos controlados aleatorizados, de peficitinib, tofacitinib y baricitinib. Los desenlaces de eficacia (respuestas del Colegio Americano de Reumatología, puntajes de actividad de la enfermedad, puntaje de Sharp total modificado, índice de actividad de la enfermedad simplificado [SDAI]) y los resultados de seguridad se compararon mediante un metanálisis de red bayesiano. El metanálisis en red incluyó 21 estudios, 1401 pacientes de tratamiento Peficitinib, 2430 recibieron tratamiento con tofacitinib y 2837 con baricitinib. A las 24 semanas, los resultados de eficacia fueron comparables, o mejoraron para cada dosis de peficitinib frente, a baricitinib, y al tofacitinib. El riesgo de eventos adversos, y de eventos adversos graves, a las 12 semanas, fue similar con peficitinib, baricitinib, y con tofacitinib. La proporción de pacientes que recibieron metotrexato concomitante, no tuvo efecto sobre ningún resultado analizado, pero la etnia asiática, tuvo un efecto positivo sobre múltiples resultados de eficacia. Peficitinib

tuvo una eficacia comparable a la de tofacitinib y baricitinib, en la reducción de la actividad de la enfermedad medida por SDAI, y en la reducción de la progresión del daño articular medido radiográficamente. No se observaron diferencias significativas respecto a los resultados de seguridad (75).

La revisión sistemática y el metanálisis de Tarp et al de 2016 (76), evaluó la eficacia y la seguridad de los nueve agentes biológicos disponibles en su momento, para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab y tocilizumab) en monoterapia. La búsqueda de la literatura identificó inicialmente 4.405 estudios y se seleccionaron finalmente 28 ensayos aleatorizados, que comprendieron un total de 79 brazos de ensayo únicos, incluyeron 8.602 pacientes con AR: abatacept (2 ensayos; 350 pacientes), adalimumab (6 ensayos; 1.928 pacientes), anakinra (1 ensayo; 472 pacientes), certolizumab pegol (2 ensayos; 421 pacientes), etanercept (5 ensayos; 2.047 pacientes), golimumab (4 ensayos; 1.279 pacientes), infliximab (1 ensayo; 58 pacientes), rituximab (1 ensayo; 80 pacientes) y tocilizumab (6 ensayos; 1.967 pacientes). Los ensayos incluidos tenían diferentes diseños: 13 compararon un agente biológico en monoterapia con placebo; 14 compararon un agente biológico en monoterapia con metotrexato; y solo un estudio (ADACTA), comparó dos agentes biológicos en monoterapia (tocilizumab vs. Adalimumab). De los 28 ensayos incluidos, 8 (29%) incluyeron 'pacientes sin tratamiento previo con FARME convencionales 20 (71%). No se presentaron los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo de los ECA incluidos. Los desenlaces primarios que evaluaron fueron, la respuesta ACR50 en efectividad y el número de retiros debido a eventos adversos en seguridad. Los resultados de secundarios incluidos fueron las respuestas ACR20, y ACR70; mientras que los resultados secundarios de seguridad fueron, el número de pacientes que tuvieron un evento adverso grave (SAE). En cuanto a los resultados primarios, se observó lo siguiente: las comparaciones entre los nueve agentes biológicos utilizados como monoterapia, metotrexato y placebo en términos de beneficio (ACR50) y daño (retiros debido a eventos adversos), Etanercept tuvo más probabilidades de generar una respuesta clínica que anakinra (OR = 3,38; IC 95%: 1,26 a 9,01) y metotrexato (1,54; 1,03 a 2,32). Rituximab también parece ser más eficaz que anakinra (4,26; 1,01 a 17,86). Tocilizumab fue superior a cada uno de los siguientes medicamentos: adalimumab (1,97; 1,22 a 3,17), anakinra (3,97; 1,49 a 10,53), certolizumab pegol (2,35; 1,06 a 5,24), golimumab (1,77; 1,00 a 3,13) y metotrexato (1,82; 1,23 a 2,68). Todas las demás comparaciones, entre los agentes biológicos utilizados como monoterapia no fueron significativamente diferentes, desde el punto de vista estadístico. Cuando se monitorearon los daños en todas las comparaciones, ninguno de los medicamentos incluidos en la red, parecía más probable que otros de conducir a la interrupción debido a eventos adversos. A partir del análisis primario, basado en el desenlace primario, la evidencia estadística sugirió que, el etanercept fue más eficaz que la anakinra y metotrexato. En los análisis de resultados secundarios, el etanercept fue superior para la respuesta ACR20, pero no para la respuesta ACR70, frente a metotrexato (1,47; 0,92 a 2,36), y al placebo. Rituximab fue significativamente superior desde el punto de vista

estadístico, a la anakinra para la respuesta ACR20 y la respuesta ACR70. Tocilizumab fue estadísticamente superior al adalimumab, al anakinra, al certolizumab pegol, al golimumab y al metotrexato, para la respuesta ACR50, un efecto que pareció robusto cuando se evaluaron las tasas ACR20 y ACR70, con una excepción; tocilizumab no fue significativamente superior al golimumab para la respuesta ACR70 (1,85; 0,97 a 3,52). Cuando se examinaron los EAS, y el número total de retiros, no hubo diferencias estadísticamente significativas, para los EAS (anakinra no se incluyó debido a la falta de notificación). Para el número total de retiros, tocilizumab fue significativamente más favorable desde el punto de vista estadístico, que el abatacept, el adalimumab, la anakinra y el metotrexato.

Cuando se realizó el análisis de sensibilidad de acuerdo con la dosis recomendada, ocurrieron algunos cambios en los resultados previos. Por ejemplo, no se incluyeron anakinra e infliximab, ya que estos agentes biológicos no se evaluaron en las dosis recomendadas. Además, los dos ensayos japoneses (etanercept y tocilizumab) no se incluyeron, porque se usaron dosis muy bajas de metotrexato, en los grupos de comparación. La aparente superioridad del etanercept sobre metotrexato, no pudo confirmarse estadísticamente, para su dosis recomendada (OR= 1,23; 0,90 a 1,68). Sin embargo, en su dosis recomendada, etanercept ahora tenía más probabilidades de generar una respuesta clínica que el adalimumab, y el certolizumab pegol. Los hallazgos para tocilizumab parecían robustos, con superioridad sobre el adalimumab, el certolizumab pegol y el metotrexato. Sin embargo, la aparente superioridad del tocilizumab sobre golimumab, no pudo confirmarse desde el punto de vista estadístico, para la dosis recomendada (OR= 1,90; 0,93 a 3,91). Al monitorear los daños en las comparaciones, adalimumab y tocilizumab, en sus dosis recomendadas, tuvieron más probabilidades que el placebo, de conducir a la interrupción debido a eventos adversos. Sin embargo, ninguna diferencia entre los agentes biológicos o metotrexato fue estadísticamente significativa.

Se realizó otro análisis de sensibilidad para el desenlace primario con base en estudios de pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada a los csFARME. Los hallazgos para etanercept fueron robustos, ya que aún era más probable que a la respuesta clínica que anakinra y metotrexato. La aparente superioridad del rituximab sobre el anakinra no pudo confirmarse estadísticamente (3,03; 0,66 a 14,29). Además, los resultados del tocilizumab también documentaron superioridad sobre el adalimumab, anakinra, golimumab y metotrexato. Sin embargo, la aparente superioridad del tocilizumab sobre certolizumab pegol, no pudo confirmarse en el análisis de sensibilidad basado únicamente en pacientes con FARME-IR (2,18; 0,89 a 5,32).

Finalmente, los autores advierten en las conclusiones, la limitada confianza en las estimaciones, incluida la posibilidad de sesgo, y consideran apropiado ponderar fuertemente las preferencias y los valores de los pacientes, en la elección del tratamiento final (77).

Vasconcelos *et al.* (2020) evaluaron los efectos de la reducción de medicamentos biológicos en comparación con el mantenimiento de la dosis, en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en baja actividad de la enfermedad o en remisión.

Dos investigadores seleccionaron, extrajeron, y evaluaron el riesgo de sesgo de los ECA que asignaron al azar a los pacientes a la reducción, espaciamiento, o mantenimiento de la dosis de los medicamentos biológicos. La baja actividad de la enfermedad, la discapacidad, y otros resultados, clínicamente importantes se resumieron en el metanálisis de efectos aleatorios. Se incluyeron 10 estudios (n = 1331 pacientes), que evaluaron la reducción, o el espaciamiento del abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept o tocilizumab. El riesgo de sesgo fue alto en más de la mitad de los estudios, principalmente, debido a la falta de cegamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la baja actividad de la enfermedad, y otros resultados. El análisis de subgrupos de los estudios cegados, dio lugar a resultados homogéneos, que permanecieron heterogéneos en los estudios abiertos. La reducción de la dosis o el espaciamiento de los medicamentos biológicos, no afectaron la actividad de la enfermedad, ni los demás desenlaces relevantes. Los autores concluyeron que, los cambios en el régimen de dosis, deben considerar las preferencias del paciente, considerando la baja certeza de la evidencia (78).

Wang *et al.* (2020) evaluaron los perfiles de eficacia y seguridad, de diferentes regímenes de dosificación de tofacitinib, baricitinib y upadacitinib, nuevos inhibidores orales selectivos de la quinasa activada por Janus, en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. La población objeto de la investigación fueron pacientes adultos (edad > 18 años), con diagnóstico de AR activa y enfermedad establecida, definida según el colegio americano de reumatología. Se identificaron ensayos controlados aleatorizados de tofacitinib (dosis de 5 y 10 mg dos veces al día), baricitinib (dosis de 2 y 4 mg al día) y upadacitinib (dosis de 15 y 30 mg al día) en la AR. Se utilizaron modelos de efectos aleatorios para estimar las diferencias de medias agrupadas, y los riesgos relativos (RR). Se identificaron 20 ensayos, con un riesgo general bajo de sesgo que incluyeron a 8982 pacientes. Tofacitinib, baricitinib y upadacitinib mejoraron el control de la artritis reumatoide según ACR20, y las puntuaciones del HAQ (diferencias medias, -0,31; IC 95%: -0,34 a -0,28), en comparación con el placebo. Los eventos adversos fueron más frecuentes con el upadacitinib. El riesgo de infección fue mayor con tofacitinib, 10 mg, dos veces al día. Se evidenció un riesgo bajo de sesgo entre los estudios primarios de la revisión (79).

En el estudio de Wu *et al.* (2021) se comparó el uso de medicamentos con proteínas de fusión de agentes biológicos, en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. La evaluación de la eficacia se midió con los indicadores de la respuesta ACR20, los medicamentos incluidos fueron abatacept, anakinra, etanercept, metotrexato comparados con placebo. Se incluyeron un total 19 ECA con 6812 pacientes, 4398 pacientes manejados con biológicos y 2414 pacientes del grupo control, los resultados de la revisión documentaron que, la combinación de etanercept+ metotrexato tuvo la mayor probabilidad de ser la intervención más efectiva desde el punto de vista clínico, con un AUC acumulativa de 91.6 (p<0.05) (80).

Xie W. et (2020) (81) evaluaron el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus debido al uso de FARME (hidroxicloroquina, metotrexato, inhibidor de Factor de Necrosis Tumoral (iTNF) y glucocorticoides) a cualquier dosis. La población fueron adultos con diagnóstico de artritis reumatoide sin antecedente de Diabetes Mellitus. El desenlace fue la aparición de Diabetes Mellitus. Excepto por un estudio, todos los estudios definieron el caso basado en el autoinforme o el uso de hipoglicemiantes y la Clasificación Internacional de Enfermedades; dos estudios definieron el diagnóstico de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes 2010. Se incluyeron en total 15 estudios (11 con hidroxicloroquina, 7 con metotrexato, 6 con iTNF, y 8 con glucocorticoides) con un total de 552,019 pacientes con artritis reumatoide. En la escala de Newcastle-Ottawa los puntajes variaron entre 4 a 9 con una media de 6; el Funnel plot no mostró sesgos de publicación en la mayoría de los resultados. El análisis de sensibilidad sugirió que el metanálisis fue robusto y no se sesgó por un solo estudio dominante. Este estudio demostró que el metotrexato, la hidroxicloroquina y los iTNF, estuvieron asociados con una disminución del riesgo de diabetes mientras que los glucocorticoides incrementaron dicho riesgo.

Yuhong Shi *et al.* (2019) evaluaron las diferencias en las tasas de infección entre el tratamiento con rituximab y sin rituximab en pacientes con artritis reumatoide. Se incluyeron 11 artículos, con un total de 9502 pacientes (4595 con tratamiento rituximab y 4907 con tratamiento sin rituximab) quienes cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en el protocolo. Los resultados demostraron que todas las infecciones relacionadas con rituximab, y las infecciones graves, en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide fueron del 43,8% y el 4,4%, respectivamente. El análisis agrupado, no mostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con rituximab, y sin rituximab, respecto a la tasa general de infecciones. En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con rituximab, no tuvo riesgos adicionales de infecciones comparado con el tratamiento sin rituximab. Se evidenció un nivel de certeza alto, y un adecuado manejo metodológico del estudio (82).

Zrubka *et al.* (2019) evaluaron la eficacia a largo plazo y el costo-beneficio del infliximab, como tratamiento de primera línea para pacientes con artritis reumatoide. La población fue definida como pacientes con artritis reumatoide temprana (menor a 2 años de duración de la enfermedad) sin tratamiento previo con metotrexato tratados con infliximab se comparó con el uso de metotrexato en monoterapia como control. Los desenlaces de efectividad medidos fueron la respuesta ACR20, ACR70 y la remisión. Se incluyeron 6 ECA de los cuales se incluyeron 1832 pacientes, el 55% recibieron infliximab de primera línea. La duración del tratamiento osciló entre 3 a 60 meses con una mayor frecuencia de 12 meses. En cuanto al riesgo de sesgos, en el seguimiento a seis meses un ECA de etiqueta abierta se evaluó como de alto riesgo de sesgo, debido a la falta de cegamiento y tres ECA doble ciego, tuvieron un bajo riesgo de sesgo; en el seguimiento a un año, tres estudios se clasificaron como de alto riesgo de sesgo, debido a su diseño abierto; en el seguimiento a dos años, todos los estudios eran abiertos y tenían un alto riesgo de sesgo. Se documentó la eficacia de la terapia de primera línea con infliximab, hasta un año en pacientes con diagnóstico de AR, sin tratamiento previo con metotrexato.

Los autores resaltaron la necesidad de un informe estandarizado de los resultados y la realización de análisis de costo-efectividad de la terapia biosimilar de primera línea en la AR (83).

#### **4.2.4 Síntesis de evidencia de efectividad**

En este apartado se presenta un resumen de los resultados de las comparaciones entre medicamentos para aquellos desenlaces de efectividad en los cuales se encontraron diferencias significativas. Los datos específicos por comparaciones pueden encontrarse en los perfiles de evidencia, en el anexo H.

##### **4.2.4.1 Resultados de Efectividad en la población de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide establecida: comparación entre FARME convencionales.**

Pocos estudios realizaron comparaciones directas entre los FARME convencionales y en su mayoría la evaluación de la calidad fue baja.

En el estudio de Osiri et al. (2003) (63) se determinó la eficacia y la seguridad de la leflunomida como tratamiento de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de AR que cumplieron con los criterios ACR 1987, con actividad de la enfermedad medida a partir del recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, de la duración de la rigidez matinal y de la medición de los reactantes de fase aguda; los autores llevaron a cabo una RSL y un metanálisis, en la que incluyeron estudios que compararon el tratamiento con leflunomida en monoterapia o en terapia combinada a una dosis de 20 a 25 mg/día con o sin dosis de carga de 100 mg/día, administrada en los tres primeros días, comparada contra placebo u otros FARME convencionales. Once ECA compararon la eficacia de la leflunomida versus el metotrexato; el intervalo de duración fue 3 meses a 2 años, no se documentó diferencia en las tasas de respuesta ACR20 a los 3, 4, 6, 12 y 24 meses; para el ACR50 no hubo diferencias significativas en el número de respondedores a los 12 y 24 meses; un número significativamente mayor de pacientes cumplieron el criterio de respuesta ACR70 en el grupo con leflunomida comparado con el metotrexato a los 12 meses (RR 0,44, IC 95%: 0,26 a 0,77) pero esta diferencia no fue sostenida a los dos años (RR 0,72, IC 95%: 0,44 a 1,18); a su vez, no se documentaron diferencias respecto a otros desenlaces, tales como, el recuento articular, la evaluación global, la eritrosedimentación, el dolor, la productividad laboral, la progresión radiográfica ni el HAQ, por otra parte, se documentó una reducción significativa en los niveles de PCR, después de 3 meses de tratamiento con leflunomida comparada con el metotrexato (DME -3,02 mg/dl, IC 95%: -5,94 a -0,09); respecto al SF-36, se observó una mejoría significativa en el componente físico (DME -3,0 puntos, IC 95%: -5,41 a -0,59) pero no el componente mental (DME -0,6 puntos, IC 95%: -3,01 a 1,81). Respecto a los desenlaces de seguridad los pacientes en tratamiento con leflunomida tuvieron una mayor probabilidad de suspender el tratamiento, al compararlos con el grupo en monoterapia con metotrexato (RR 1,26, IC 95%: 1,08 a 1,48) a los 12 meses, pero esta diferencia no fue sostenida en el seguimiento a los dos años. Respecto a los eventos adversos gastrointestinales estos ocurrieron con menor frecuencia en el grupo en tratamiento

con leflunomida comparado con el metotrexato (RR 0,50, IC 95%: 0,28 a 0,92); no hubo diferencias significativas respecto a la elevación de las transaminasas entre los dos grupos de tratamiento (RR 0,66, IC 95%: 0,31 a 1,39), ocurrió una mayor frecuencia de eventos alérgicos leves, en el grupo en tratamiento con leflunomida al compararlo con el grupo en tratamiento con metotrexato (RR 1,51, IC 95%: 1,19 a 1,92), a su vez, se documentó un mayor riesgo de alopecia reversible en el grupo en tratamiento con leflunomida (RR 1,72, IC 95%: 1,32 a 2,24), así como, de desarrollar hipertensión arterial (RR 2,29, IC 95%: 1,42 a 3,69). No hubo diferencias significativas respecto a la tasa de infecciones entre ambos grupos de tratamiento.

En el mismo estudio en la comparación de leflunomida con sulfasalazina no hubo diferencias en las tasas de respuesta entre los dos grupos de tratamiento a los 6 y a los 12 meses; solo a los 24 meses la tasa de respuesta ACR20, en el grupo de leflunomida fue mayor a la del grupo tratado con sulfasalazina (RR 0,73, IC 95%: 0,57 a 0,93). A su vez, un mayor número de pacientes tratados con leflunomida alcanzó la respuesta ACR50 comparado con el grupo de pacientes tratados con sulfasalazina a los 24 meses (RR 0,48, IC 95%: 0,28 a 0,80), sin embargo, el número de respondedores ACR70, en los grupos tratados con leflunomida y sulfasalazina no fue diferente. Por otra parte, no hubo diferencias en la reducción del recuento de articulaciones dolorosas ni inflamadas, a los 6 y 12 meses, sin embargo, a los 24 meses, la leflunomida fue más eficaz que la sulfasalazina, en la reducción del número de articulaciones dolorosas (DME -3,33 articulaciones, IC 95%: -5,83 a -0,83) e inflamadas (DME -2,62 articulaciones, IC 95%: -4,67 a -0,57), no hubo diferencias significativas en el cambio en la evaluación global reportadas por el paciente y por el médico a los 6 y 12 meses. A los 24 meses, tanto las evaluaciones globales reportadas por el paciente como por el médico mejoraron significativamente en el grupo con leflunomida (DME para la evaluación global del paciente -0,68 puntos, IC 95%: -1,35 a -0,01; DME para la evaluación global del médico -0,7 puntos, IC 95%: -1,37 a -0,03) comparado con el grupo tratado con sulfasalazina. Respecto a los reactantes de fase aguda, en el grupo tratado con leflunomida al compararlo con sulfasalazina a los 6 meses se documentó una menor reducción en el nivel de la VSG (DME 9,2 mm/hr, IC 95%: 3,47 a 14,93), no obstante, no hubo diferencias en el cambio en los niveles de VSG entre leflunomida, y sulfasalazina a los 12 y 24 meses, a su vez, la leflunomida redujo los niveles de PCR en forma significativa a los 6, 12 y 24 meses de tratamiento, cuando se compararon con la sulfasalazina (DME del cambio en el nivel de la PCR -1,20 mg/dl IC 95%: -1,98 a -0,42); la DME de los cambios en el nivel de la PCR a los 12 y 24 meses fue de (-1,10 IC 95%: -2,17 a -0,03) y (-1,40 IC 95%: -2,77 a -0,33), respectivamente. A su vez, se documentó una reducción significativa en la intensidad del dolor medida a través de la escala visual análoga, en el grupo que recibió leflunomida comparado con el grupo tratado con sulfasalazina en todos los cortes de seguimiento, DME en el componente de dolor a los 6, 12 y 24 meses en el grupo de leflunomida comparado con sulfasalazina: DME -7,5 mm IC 95%: -14,21 a -0,79; DME -11,4 mm IC 95%: -20,35 a -2,45; y DME -15,1 mm, IC 95%: -25,16 a -5,04, respectivamente. En relación con el HAQ a los 6 y a los 24 meses, la leflunomida mejoró el HAQ en forma significativa al compararlo con el grupo con

sulfasalazina (DME -0,25 puntos, IC 95%: -0,42 a -0,08); (DME -0,29 puntos, IC 95%: -0,57 a -0,01), respectivamente; esta diferencia en el puntaje de HAQ no se observó a los 12 meses. No hubo diferencias significativas en los dos grupos de tratamiento respecto a los puntajes de progresión radiográfica a los 6 y 12 meses. No hubo diferencias respecto al riesgo de retiros entre los dos grupos de tratamiento (RR 0,77, IC 95%: 0,45 a 1,33), no hubo diferencias significativas respecto a los eventos adversos gastrointestinales en ambos grupos de tratamiento (RR 0,88, IC 95%: 0,63 a 1,22), a su vez, no hubo diferencias significativas respecto a la elevación de las transaminasas (RR 0,60, IC 95%: 0,15 a 2,46) ni respecto a la frecuencia de reacciones alérgicas leves (RR 1,00, IC 95%: 0,52 a 1,92) ni de alopecia reversible (RR 1,57, IC 95%: 0,63 a 3,93); tampoco se documentaron diferencias respecto a la tasa de infecciones entre ambos grupos de tratamiento, ni respecto al riesgo de desarrollar hipertensión arterial (RR 1,00, IC 95%: 0,21 a 4,87).

En la comparación de leflunomida versus ciclosporina A, no hubo diferencias significativas en las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 a los 12 meses de tratamiento, el cambio medio en el puntaje DAS28 desde el basal, fue mejor en los pacientes en tratamiento con ciclosporina que en el grupo en tratamiento con leflunomida a los 12 meses de tratamiento (DME 0,25 puntos, IC 95%: 0,15 a 0,35). Sin embargo, el número de pacientes que alcanzaron baja actividad de la enfermedad medida a partir del puntaje DAS28 <3,2 no fue diferente entre los dos grupos de tratamiento. En relación con la tasa de suspensión del tratamiento, esta fue mayor para el grupo en tratamiento con leflunomida al compararla con la ciclosporina (RR 4,38, IC 95%: 1,02 a 18,84).

En el mismo estudio de Osiris (2003) se comparó la eficacia de la combinación de leflunomida con metotrexato versus el metotrexato en monoterapia, respecto a las respuestas ACR20, ACR50, y ACR70, un número mayor de pacientes en tratamiento con la combinación leflunomida + metotrexato alcanzó la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 comparado con el grupo en monoterapia con el metotrexato a las 24 semanas. El RR para los respondedores ACR20 fue de RR 0,42 (IC 95%: 0,29 a 0,63); para los respondedores ACR50 fue RR 0,23 (IC 95%: 0,11 a 0,48); y para los respondedores ACR70 fue RR 0,23 (IC 95%: 0,07 a 0,77). Por otra parte a las 48 semanas, el estudio de extensión no documentó diferencias respecto a las tasas de respuesta en ambos grupos de tratamiento. Respecto a los recuentos articulares se documentó una reducción significativa en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, en el grupo tratado con terapia combinada (leflunomida + metotrexato) comparado con el grupo en monoterapia con metotrexato, a las 24 semanas. La DME para los recuentos de articulaciones dolorosas fue DME -7,6 articulaciones (IC 95%: -10,59 a -4,61) y la DME para las articulaciones inflamadas fue de -3,6 articulaciones (IC 95%: -5,47 a -1,73); no se documentaron diferencias a las 48 semanas de tratamiento. En relación con la evaluación global, el grupo de pacientes en tratamiento con terapia combinada (leflunomida + metotrexato) presentó una mejoría al compararlo con el grupo en tratamiento con monoterapia (metotrexato), tanto en la evaluación global del paciente como la del médico, a las 24 semanas de tratamiento. Respecto a los niveles de eritrosedimentación no hubo diferencias entre los dos grupos de

tratamiento. En cuanto a los niveles de PCR el grupo en tratamiento con terapia combinada (metotrexato + leflunomida) logró una reducción mayor en los niveles de PCR al compararlo con el grupo en tratamiento con monoterapia (metotrexato); la DME del cambio en los niveles de PCR fue de -12,1 mg/l (IC 95%: -19,84 a -4,36). A las 48 semanas no se documentaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento. La severidad del dolor disminuyó en forma significativa en el grupo tratado con terapia combinada, al compararlo con el grupo en monoterapia con metotrexato a las 24 semanas. La DME del cambio en la severidad del dolor, medida a partir de la escala visual análoga fue DME -16,9 mm (IC 95%: -23,7 a -10,1), esta diferencia no fue observada en el seguimiento de extensión a las 48 semanas. Respecto al HAQ a las 24 semanas, el grupo que recibió terapia combinada (metotrexato + leflunomida) presentó una mejoría en los valores del HAQ al compararlo con el grupo que recibió monoterapia con metotrexato (DME -0,3 puntos, IC 95%: -0,42 a -0,18); a las 48 semanas no se documentaron diferencias significativas en los valores del HAQ ni del SF-36 entre los dos grupos de tratamiento. La tasa total de retiros del tratamiento, o retiros relacionados con eventos adversos al tratamiento, no fue diferente en el grupo de pacientes que recibió tratamiento con terapia combinada (metotrexato + leflunomida) comparado con el grupo que recibió monoterapia con metotrexato a la semana 24, tampoco hubo diferencias entre los grupos de tratamiento respecto a la tasa de eventos adversos serios a las 48 semanas de tratamiento.

La revisión sistemática y el metanálisis de Lara et al (54), realizada con el propósito de evaluar la eficacia y la seguridad del metotrexato o la leflunomida en pacientes con artritis reumatoide como primer fármaco modificador de la enfermedad, incluyó seis estudios (Strand, Jaimes-Hernández, Ishaq, Moreland, Cohen, Emery), todos compararon ambos medicamentos, y dos de ellos, sumaron la comparación con placebo (Strand y Moreland); tres estudios realizaron evaluación a un año, un estudio realizó la evaluación a dos años y dos estudios a uno y dos años, aunque sólo se tuvo en cuenta la valoración al año. El estudio de Emery aportó casi la mitad de los pacientes (n=984). Entre los aspectos metodológicos sobresalientes, se incluyeron ensayos clínicos, informes de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas previas o metanálisis, con la inclusión de pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años y con diagnóstico de AR según los criterios de la ACR 1987 o de la ACR/EULAR 2010. El ensayo de Jaimes-Hernández se realizó en pacientes mexicanos (n=85), y el de Ishaq en pakistaníes (n=240), siendo el resto europeos, o norteamericanos. En los 6 ensayos seleccionados se incluyeron un total de 1984 pacientes, 986 recibieron leflunomida en dosis diaria de 20 mg, después de 100 mg diarios durante tres días como dosis de carga, y 998 recibieron metotrexato en dosis que oscilaron entre 7,5 y 20 mg semanales. Entre los resultados de efectividad más importantes, se destaca que no hubo diferencia en la probabilidad de lograr la respuesta ACR 20 a las 52 semanas, entre los pacientes que recibieron leflunomida o metotrexato: OR 0,88 (IC 95%: 0,74 a 1,06;  $I^2 = 82\%$ ); la diferencia de medias entre grupos en la reducción del recuento de articulaciones inflamadas al final del seguimiento fue mayor para el grupo metotrexato, DM = 0,82 (IC 95%: 0,24 a 1,39;  $p = 0,006$ ;  $I^2 = 83\%$ ); mientras que la diferencia en el recuento de articulaciones

dolorosas no fue diferente entre los grupos DM = 0,27 (IC 95%: -0,40 a 0,94; p = NS; I<sup>2</sup> = 75%). Y en otros desenlaces de seguridad sólo se identificó diferencia a favor de metotrexato en la evaluación del cambio medio del índice HAQ-Di. En los niveles séricos de PCR y en la evaluación global del médico no hubo diferencias. Con respecto a los desenlaces de seguridad, el aumento de las enzimas hepáticas fue más frecuente en el grupo de leflunomida, OR = 0,38 (IC 95%: 0,27 a 0,53; p < 0,001; I<sup>2</sup> = 76%); mientras que la incidencia de nuevas molestias gastrointestinales fue mayor para el grupo de metotrexato con OR = 1,44 (IC 95%: 1,17 a 1,79; p < 0,001; I<sup>2</sup> = 19%), y la frecuencia de infecciones no graves durante la duración del ensayo no fue diferente entre los grupos, al igual que las tasas de retiro.

En conclusión, dos desenlaces fueron favorables al metotrexato: reducción del recuento de articulaciones inflamadas, en la evaluación del cambio del índice HAQ-Di. En cuanto a eventos adversos, las enzimas hepáticas se elevaron con mayor frecuencia con leflunomida y las molestias gastrointestinales fueron mayores con el metotrexato.

Suarez et al (2000) (72–74) desarrolló revisiones sistemáticas con diferentes FARME convencionales, para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide, las revisiones tuvieron un riesgo de sesgo moderado y una certeza de la evidencia moderada, en los estudios se documentó que la D-penicilamina (73) tuvo un beneficio clínico significativo, en el control de la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. No obstante, esta eficacia es comparable a la de otros FARME, sin embargo con una alta toxicidad, adicionalmente, no se han evaluado los desenlaces a largo plazo; respecto a la ciclofosfamida (74) se documentó que este medicamento es eficaz para el control de la actividad de la enfermedad al igual que otros FARME convencionales, como los antimaláricos, y la sulfasalazina pero menos que el metotrexato, por otra parte, respecto a la azatioprina (72) se documentó un beneficio significativamente mayor en el control de la actividad de la enfermedad, sin embargo, esta evidencia se basa en un número reducido de pacientes, no hay estudios que evalúen el efecto a largo plazo, adicionalmente, la toxicidad de estos medicamentos fue mayor al de otros FARME convencionales.

La revisión sistemática y el metanálisis en red de Paglia et al de 2021 (64) tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de los AINES y los corticosteroides en el manejo de la artritis reumatoide. Incluyó un total de 26 estudios (ECA), 21 (10503 pacientes) para AINES y 5 (1544 pacientes) para corticosteroides, siendo posible el metanálisis sólo con los estudios de los AINES. Entre las limitaciones identificadas se encontró la poca actualidad de los estudios (el más reciente era de 2010, sólo uno y los más antiguos de 1987, dos) y el importante riesgo de sesgo, dado que un estudio fue evaluado con mínimo riesgo de sesgo y los demás con alto riesgo de sesgo de acuerdo al gráfico aportado. Adicionalmente, no se presentó una evaluación adecuada de la heterogeneidad de los estudios. En relación con los corticoides, Prednisolona 7,5 y prednisona 5,0, 7,5 y 10 mostraron beneficios en la reducción de las erosiones articulares y de la actividad de la enfermedad, aunque con efectos adversos más frecuentes.

Finalmente se advierte, que la calidad de los estudios primarios incluidos en la revisión, fue un factor limitante para el análisis y para la interpretación cautelosa de los resultados.

#### **4.2.4.2 Resultados de efectividad en la población de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide establecida: comparación entre FARME convencionales, biológicos e inhibidores Jak.**

La revisión sistemática, liderada por Kirsten Janke (50) formó parte de una evaluación de tecnologías sanitarias de medicamentos biológicos, para la artritis reumatoide realizada por la agencia alemana de evaluación de tecnologías sanitarias, el Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG), con el objetivo de evaluar la efectividad comparativa de medicamentos biológicos para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, en poblaciones similares. Se trató de un estudio con un riguroso diseño metodológico, con el propósito de cumplir con los supuestos de similitud, homogeneidad y consistencia.

Se identificaron 118 estudios de manera inicial, 45 incluyeron medicamentos biológicos/metotrexato, en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, después del fracaso del metotrexato; finalmente fueron descartados 7 estudios adicionales, por criterios que podían afectar la homogeneidad y la construcción de la red. Los 38 estudios incluyeron ocho medicamentos biológicos diferentes (abatacept (n=6), adalimumab (n=8), anakinra, (n=3), certolizumab pegol (n=4), etanercept (n=3), golimumab (n=3), infliximab (n=2) y tocilizumab (n=7)) en combinación con metotrexato. Solo dos estudios informaron una comparación directa de los medicamentos, y todos los demás estudios compararon un medicamento biológico/metotrexato vs placebo/metotrexato.

Se evaluaron los desenlaces de remisión clínica (CDAI  $\leq$ 2,8), baja actividad de la enfermedad (CDAI  $\leq$ 10), dolor, función física, infecciones y discontinuación por eventos adversos graves o infecciones, fatiga y mortalidad. El metanálisis en red mostró solo unas pocas diferencias significativas respecto a la efectividad y la seguridad entre los medicamentos biológicos incluidos. Anakinra/metotrexato mostró menos beneficio que cualquier otro medicamento biológico (excepto etanercept/metotrexato), con respecto a la remisión clínica, o a la baja actividad de la enfermedad (Adalimumab con RR 3,60 (IC 95%: 1,16 a 11,22), Certolizumab pegol con RR 3,99 (IC 95%: 1,26 a 12,63), Golimumab con RR 4,68 (IC 95%: 1,24 a 17,66)); certolizumab pegol/metotrexato mostró más daño que cualquier otro medicamento biológico con respecto a infecciones o eventos adversos graves. Además, golimumab/metotrexato y tocilizumab/metotrexato presentaron más infecciones que la combinación infliximab/metotrexato.

La revisión sistemática y el metanálisis de Tarp et al de 2016 (76), evaluó la eficacia y la seguridad de los nueve agentes biológicos disponibles en su momento, para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab y tocilizumab) en monoterapia. La búsqueda de la literatura identificó inicialmente 4405 estudios y se

seleccionaron finalmente 28 ensayos aleatorizados, que comprendieron un total de 79 brazos de ensayo únicos; incluyeron 8602 pacientes con AR: abatacept (2 ensayos; 350 pacientes), adalimumab (6 ensayos; 1928 pacientes), anakinra (1 ensayo; 472 pacientes), certolizumab pegol (2 ensayos; 421 pacientes), etanercept (5 ensayos; 2,047 pacientes), golimumab (4 ensayos; 1279 pacientes), infliximab (1 ensayo; 58 pacientes), rituximab (1 ensayo; 80 pacientes) y tocilizumab (6 ensayos; 1967 pacientes). Los ensayos incluidos tenían diferentes diseños de estudio: 13 compararon un agente biológico en monoterapia con placebo; 14 compararon un agente biológico en monoterapia con metotrexato; y solo un estudio (ADACTA) comparó dos agentes biológicos en monoterapia (tocilizumab versus adalimumab). De los 28 ensayos incluidos, 8 (29%) incluyeron pacientes sin tratamiento previo con FARME convencionales. No se presentaron los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo de los ECA incluidos.

Los desenlaces primarios que evaluaron fueron la respuesta ACR50 en efectividad y el número de retiros debido a eventos adversos en seguridad. Los desenlaces secundarios incluyeron respuesta ACR20 y ACR70; mientras que los desenlaces secundarios de seguridad fueron el número de pacientes que tienen un evento adverso grave.

En cuanto a los resultados primarios, se observó lo siguiente: las comparaciones entre los nueve agentes biológicos utilizados como monoterapia, metotrexato y placebo en términos de beneficio ACR50 y daño (retiros debido a eventos adversos), etanercept tuvo más probabilidades de generar una respuesta clínica que anakinra (OR 3,38; IC 95%, 1,26 a 9,01) y metotrexato (OR 1,54; 1,03 a 2,32). Rituximab fue más eficaz que anakinra (OR 4,26, IC 95%: 1,01 a 17,86). Tocilizumab fue superior a cada uno de los siguientes: adalimumab (OR 1,97, IC 95%: 1,22 a 3,17), anakinra (OR 3,97, IC 95%: 1,49 a 10,53), certolizumab pegol (OR 2,35, IC 95%: 1,06 a 5,24), golimumab (OR 1,77, IC 95%: 1,00 a 3,13) y metotrexato (OR 1,82, IC 95%: 1,23 a 2,68). Todas las demás comparaciones entre los agentes biológicos utilizados como monoterapia no fueron diferentes desde el punto de vista estadístico. Cuando se monitorizaron los daños en todas las comparaciones ninguno de los medicamentos incluidos en la red tuvo una mayor probabilidad de conducir a la interrupción debido a eventos adversos.

A partir del análisis primario, basado en el resultado-beneficio primario, la evidencia estadística sugirió que el etanercept fue más eficaz que anakinra y el metotrexato.

En los análisis de los resultados secundarios, el etanercept fue superior para la respuesta ACR20, pero no para la respuesta ACR70 frente al metotrexato (OR 1,47, IC 95%: 0,92 a 2,36) y el placebo. Rituximab fue significativamente superior desde el punto de vista estadístico comparado con anakinra para la respuesta ACR20, y la respuesta ACR70, tocilizumab fue estadísticamente superior al adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, golimumab y metotrexato para ACR50, un efecto que pareció robusto cuando se evaluaron las tasas ACR20 y ACR70 con una excepción: tocilizumab no fue superior al golimumab para ACR70 (OR 1,85, IC 95%: 0,97 a 3,52). Cuando se examinaron los eventos adversos serios y el número total de retiros, no se produjeron diferencias estadísticamente significativas para los eventos

adversos serios (anakinra no se incluyó debido a la falta de datos en el reporte). Para el número total de retiros, tocilizumab fue significativamente más favorable, desde el punto de vista estadístico que el abatacept, adalimumab, anakinra y metotrexato.

Cuando se realizó el análisis de sensibilidad, de acuerdo con la dosis recomendada, se produjeron algunos cambios en los resultados previos. Por ejemplo, no se incluyeron anakinra e infliximab, ya que estos agentes biológicos no se evaluaron a las dosis recomendadas. Además, los dos ensayos japoneses (etanercept y tocilizumab) no se incluyeron porque se usaron dosis muy bajas de metotrexato en los grupos de comparación. La aparente superioridad del etanercept sobre el metotrexato no pudo confirmarse estadísticamente para su dosis recomendada (OR 1,23; IC 95%: 0,90 a 1,68). Sin embargo, en su dosis recomendada, etanercept presentó una mayor probabilidad de generar una respuesta clínica favorable al compararlo con el adalimumab y con el certolizumab pegol. Los hallazgos para tocilizumab documentaron superioridad sobre el adalimumab, el certolizumab pegol y el metotrexato. Sin embargo, la aparente superioridad del tocilizumab sobre el golimumab, no pudo confirmarse para la dosis recomendada (OR 1,90 IC 95%: 0,93 a 3,91). Al monitorear los daños en las comparaciones, el adalimumab y el tocilizumab en sus dosis recomendadas tuvieron más probabilidades que el placebo de conducir a la discontinuación debido a eventos adversos. Sin embargo, ninguna diferencia entre los agentes biológicos o el metotrexato fueron estadísticamente significativas.

Se realizó otro análisis de sensibilidad para el desenlace primario, con base en los estudios de pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada a los FARME convencionales. La aparente superioridad de rituximab sobre anakinra no pudo confirmarse (OR 3,03 IC 95%: 0,66 a 14,29). Además, los resultados del tocilizumab documentaron superioridad sobre adalimumab, anakinra, golimumab y metotrexato. Sin embargo, esta aparente superioridad del tocilizumab sobre el certolizumab pegol, no pudo confirmarse en el análisis de sensibilidad basado únicamente en pacientes con FARME (OR 2,18 IC 95%: 0,89 a 5,32).

Finalmente, los autores advirtieron en las conclusiones la limitada confianza en las estimaciones, incluida la posibilidad de sesgo, y consideraron apropiado ponderar fuertemente las preferencias y los valores de los pacientes en la elección del tratamiento final.

En relación con la progresión radiográfica medida en la mayor parte de los estudios utilizando el puntaje de Sharp para el certolizumab, etanercept, abatacept, tocilizumab, rituximab, se documentó una reducción en la progresión radiográfica comparados con el metotrexato, excepto para el golimumab (61).

#### **4.2.4.3 Resultados de Efectividad en la población de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide temprana: comparación entre FARME convencionales, biológicos e inhibidores Jak**

Camargo *et al.* (2017) evaluaron la eficacia en la remisión de la enfermedad manejada con terapia biológica en artritis reumatoide. Los estudios incluidos fueron

realizados en pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de artritis reumatoide temprana (curso clínico menor de 12 meses) según criterios del ACR/EULAR 2010, los cuales recibieron terapia biológica en monoterapia o combinada (infiximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, rituximab, anakinra, tocilizumab, abatacept, ocrelizumab) con otros FARME. Los desenlaces medidos fueron remisión con DAS28  $<2,6$ . Se incluyó un total de 18 artículos con 1984 pacientes tratados con terapia biológica y 1726 con FARME convencionales; el tiempo de tratamiento osciló entre 12 meses a 96 meses. En general, se encontró un alto riesgo de sesgo en los estudios primarios. Los autores concluyeron que no hay diferencias en el desenlace de remisión de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide temprana que recibieron terapia biológica versus pacientes tratados con FARME convencionales (38). Se documentó una mayor probabilidad de alcanzar la remisión, en pacientes en tratamiento con adalimumab y etanercept medida a partir del DAS28  $<2,6$ : RR 1,51 (IC 95%: 1,18 a 1,93) y RR 1,79 (IC 95%: 1,43 a 2,26) respectivamente.

En la revisión sistemática de Zsombor Zrubka (2019) se evaluó la eficacia a largo plazo del tratamiento con infiximab, como primera línea de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide temprana. Se incluyeron ECA en sujetos sin tratamiento previo con metotrexato, la intervención de interés era el infiximab y el grupo control incluía placebo, FARME convencionales, o esteroides. Se identificaron seis ECA: ASPIRE (3 publicaciones), BeSt (15 publicaciones), Durez (1 publicación), IDEA (1 publicación), NEO-RACo (3 publicaciones) y Quinn (3 publicaciones). En total 1009 pacientes recibieron tratamiento con infiximab como terapia de primera línea. Se encontró una alta heterogeneidad, los resultados documentaron una mayor probabilidad de alcanzar la respuesta ACR70 en el grupo que recibió tratamiento con infiximab comparado con placebo (logOR 1,046, IC 95%: 0,526 a 1,567), así como de alcanzar la remisión (logOR 1,058, IC 95%: 0,556 a 1,561) a un año de seguimiento, esta diferencia no se sostuvo a los dos años de seguimiento.

Murray *et al* (2018) compararon la efectividad de los biológicos en la inhibición de la progresión radiográfica a un año, en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. La población fue definida como pacientes con artritis reumatoide temprana menor de 4 años, y establecida mayor de 4 años, que recibieron primera línea de tratamiento biológico (adalimumab + metotrexato, etanercept + metotrexato, infiximab + metotrexato, rituximab + metotrexato, certolizumab + metotrexato, golimumab + metotrexato, anakinra + metotrexato, abatacept + metotrexato y tocilizumab + metotrexato). La duración del tratamiento de los estudios fue mayor a 4 meses. El desenlace medido fue el puntaje en el Sharp modificado de van der Heijde. La edad estuvo entre 47 y 57 años, la mayoría (>67%) de los pacientes eran mujeres. Se incluyeron 16 ECA en la síntesis de evidencia (8046 pacientes): dos estudios de abatacept, tres estudios de adalimumab, tres estudios de certolizumab, un estudio de etanercept, un estudio de golimumab, dos estudios de infiximab, dos estudios de rituximab y dos estudios de tocilizumab. El riesgo fue bajo para la mayoría de los estudios, excepto para el estudio FUNCTION, el cual fue no claro, y alto para el estudio ATTRACT. Los autores encontraron que los medicamentos biológicos inhiben la progresión radiográfica en pacientes con

diagnóstico de AR al cabo de 1 año; sin embargo, la evidencia publicada más allá de 1 año es limitada (61). Respecto a la reducción en la progresión radiológica (61,83) se documentó una mayor reducción para el adalimumab (DME -3,83, IC 95%: -7,12 a -0,31), certolizumab (DME -1,42, IC 95%: 2,08 a -0,76), etanercept (DME -2,18, IC 95%: 3,27 a -1,08), tocilizumab (DME -0,87 (IC 95%: -1,75 a -0,03), infliximab (DME -3,30 (IC 95%: -4,58 a -2,02) al compararlos con el metotrexato. No se documentaron diferencias en la comparación del golimumab versus el metotrexato (DME -0,64 (IC 95%: -1,76 a 0,44).

#### **4.2.4.4 Resultados de Efectividad en la población de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide con factores de mal pronóstico: comparación entre FARME convencionales, biológicos e inhibidores Jak**

En la RSL de Camargo et al (38), documentaron que en la comparación de metotrexato en monoterapia, versus terapia combinada como manejo inicial de pacientes con AR temprana con factores de mal pronóstico se logró la remisión en el 50,6% de los pacientes tratados con metotrexato, comparado con el 34,2% de pacientes que recibieron terapia combinada progresiva (metotrexato + etanercept o metotrexato + sulfasalazina + hidroxicloroquina) (RR=0,67 IC 95%: 0,51 a 0,88; p=0,004).

Respecto a la reducción en la progresión radiológica en la RSL de Murray (61) se documentó una mayor reducción para el certolizumab comparado con el metotrexato en este grupo de pacientes.

#### **4.2.5 Síntesis de evidencia de seguridad**

##### **4.2.5.1 Descontinuación por eventos adversos serios**

Tarp *et al.* (2016) (77) compararon el riesgo de eventos adversos graves, y de muerte, asociados con el tratamiento con FARME biológicos y sintéticos. Los estudios incluidos fueron realizados en adultos (mayores a 18 años), con diagnóstico de artritis reumatoide, utilizando los criterios ACR 2010. Se incluyeron diez medicamentos biológicos (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab, tofacitinib), comparados con FARME sintéticos convencionales, o con control sin tratamiento. Los desenlaces fueron eventos adversos graves, mortalidad, retiro del estudio por cualquier causa, retiro debido a eventos adversos. Se incluyeron 117 artículos, 47615 pacientes con artritis reumatoide, la exposición al tratamiento fue de aproximadamente 30971 personas-año, la media de la duración del tratamiento fue de 6 meses. Los autores consideraron que a pesar de la baja confianza en las estimaciones, en el análisis se encontraron posibles diferencias en las tasas de eventos adversos serios.

Se documentó una menor descontinuación por eventos adversos para el abatacept, al compararlo con FARME convencionales, certolizumab, rituximab y upadacitinib, adicionalmente, para el etanercept al compararlo con FARME convencionales.

#### 4.2.5.2 Eventos adversos serios

En la RSL de Tarp 2016 (77) el riesgo de eventos adversos serios fue mayor para el certolizumab al compararlo con el adalimumab (RR 1,36, IC 95%: 1,02 a 1,81), golimumab (RR 1,45, IC 95%: 1,00 a 2,08), etanercept (RR 1,60, IC 95%: 1,18 a 2,17), abatacept (RR 1,58, IC 95%: 1,18 a 2,14), rituximab (RR 1,63, IC 95%: 1,16 a 2,30), y tofacitinib (RR 1,44, IC 95%: 1,03 a 2,02), adicionalmente, el tocilizumab presentó un mayor riesgo de eventos adversos al compararlo con el etanercept (RR 1,31, IC 95%: 1,04 a 1,67), abatacept (RR 1,30, IC 95%: 1,03 a 1,65) y el rituximab (RR 1,34, IC 95%: 1,01 a 1,78).

#### 4.2.5.3 Infecciones

En la RSL de Sepriano 2019 (84), se evaluó la seguridad de FARME sintéticos y biológicos, para el tratamiento de adultos con diagnóstico de artritis reumatoide. Se incluyeron 42 estudios observacionales y 60 ECA y estudios de extensión. Se incluyeron todos los medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad, excepto los AINES. Se evaluaron todos los eventos adversos serios y no serios y los resultados se resumieron por tipo de evento adverso. De los 16 estudios que evaluaron el riesgo de infección, tres compararon FARME biológicos con FARME convencionales y 13 compararon el riesgo entre FARME biológicos, tres de estos estudios compararon el tofacitinib con los FARME biológicos.

Dos estudios documentaron un incremento en el riesgo de infecciones serias, tanto para los inhibidores TNF (razón de tasa de incidencia ajustada aIRR 3,1,  $p < 0,001$ ) y FARME biológico no TNFi (aIRR 3,9 IC 95%: 1,2 a 24,3), comparados con FARME convencionales. A su vez, un estudio documentó un incremento en el riesgo de Herpes Zoster con tofacitinib al compararlo con el abatacept (aHR 2,01 IC 95%: 1,40 a 2,88).

#### 4.2.5.4 Herpes Zoster

En la revisión de los ECA de Sepriano 2019 (84) los casos de herpes Zoster en términos numéricos fueron mayores en los inhibidores JAK comparados con placebo en nueve ECA. Sin embargo, en los estudios comparativos la frecuencia fue baja y similar entre el tofacitinib (1% a 2%) o baricitinib (2%) y el adalimumab (2%); no obstante, la frecuencia fue mayor para el baricitinib (2% a -3%) al compararlo con el metotrexato (1%). Sin embargo, estos casos ocurrieron con mayor frecuencia en sujetos de origen japonés y no se observó la misma tendencia en otras poblaciones.

#### 4.2.5.5 Tuberculosis

En la RSL de Sepriano 2019 (84) un estudio encontró un incremento en el riesgo de tuberculosis con antiTNF monoclonales (como grupo), al compararlos con etanercept (aOR 2,49 IC 95%: 1,45 a 4,25), así mismo para el adalimumab comparado con el etanercept (aIRR 1,87 IC 95%: 1,27 a 2,73); adicionalmente un estudio documentó un menor riesgo de tuberculosis en pacientes tratados con rituximab al compararlo con antiTNF (HR 0,16 IC 95%: 0,04 a 0,67).

#### 4.2.5.6 Malignidad

Sepriano 2019 (84) encontró que en tres estudios no se documentó un incremento en el riesgo de malignidad (excluyendo cáncer de piel no melanoma CPNM), con los FARME biológicos, al compararlos con la población general; así mismo, no se documentó un incremento en el riesgo de cáncer en pacientes tratados con FARME biológicos comparados con FARME convencionales, incluso en pacientes con antecedente de cáncer. No obstante, en un estudio se documentó un incremento en el riesgo de cáncer en pacientes tratados con metotrexato (tasa de incidencia estandarizada 2,52 (IC 95%: 2,01 a 3,11), adicionalmente, otro estudio reportó un incremento en el riesgo de CPNM con el abatacept, al compararlo con FARME convencionales (aHR 2,15 IC 95%: 1,31 a 3,52), y con los inhibidores TNF (aHR 2,12 IC 95%: 1,14 a 3,95).

#### 4.2.5.7 Mortalidad

No hubo diferencias significativas para el desenlace de mortalidad para ninguna de las comparaciones (77,84).

#### 4.2.5.8 Eventos cardiovasculares

En dos estudios se documentó un riesgo menor de infarto de miocardio en sujetos en tratamiento con abatacept comparado con inhibidores TNF (aHR 0,6 IC 95%: 0,4 a 0,9) (84).

En el otro metanálisis de Alves *et al.* (2022b) se evaluó el riesgo cardiovascular, y la trombosis venosa, asociados al uso de inhibidores JAK en artritis reumatoide. La población fueron pacientes diagnosticados con artritis reumatoide basados en los criterios ACR/EULAR, tratados con inhibidores JAK (baricitinib, filgotinib, peficitinib, tofacitinib, y upadacitinib) comparado con placebo, o tratamiento activo con FARME o sin tratamiento. Los desenlaces de seguridad incluidos fueron cualquier evento cardiovascular: angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de la arteria carótida, aneurisma aórtico, enfermedades vasculares cerebrales (ictus y accidente isquémico transitorio), eventos tromboembólicos venosos y muerte cardiovascular; eventos cardíacos mayores: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (isquémico y hemorrágico, accidentes cerebrovasculares) o muerte cardiovascular; eventos tromboembólicos venosos: embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Se incluyeron 42 ECA con 23618 pacientes (con medicamentos biológicos 15305 y controles 8313). Los gráficos en embudo proporcionaron una indicación de la presencia de efectos de estudio pequeños para las tres redes: los estudios pequeños tienden a mostrar que los tratamientos activos son ligeramente más seguros que su respectivo efecto promedio ponderado específico de comparación. No se detectaron asimetrías relevantes. Los autores concluyeron que la evidencia encontrada sugiere que el riesgo de eventos tromboembólicos cardiovasculares y venosos es similar entre los JKI y que la evidencia de farmacovigilancia posterior a la comercialización será de suma importancia para confirmar la seguridad cardiovascular de estos medicamentos (31).

#### **4.2.5.9 Toxicidad Hepática**

Se documentó un mayor riesgo de toxicidad hepática leve (elevación de las transaminasas) con el metotrexato al compararlo con los demás FARME biológicos.

## 5 Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características

### 5.1 Generalidades del grupo terapéutico

El objetivo del tratamiento en la artritis reumatoide (AR) es conseguir una disminución de la actividad inflamatoria suficiente para obtener un alivio sintomático significativo para el paciente, preservar su capacidad funcional para realizar las actividades cotidianas, incluyendo la capacidad laboral, y mejorar su calidad de vida; el retraso o detención de la lesión estructural articular, así como la prevención de la morbilidad y la mortalidad (85).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen el grupo de medicamentos de primera elección para el alivio sintomático del dolor y la inflamación en la AR, pero con frecuencia no eliminan por completo esta sintomatología; tampoco alteran el curso de la enfermedad, ni previenen la progresión del daño articular (86).

Los glucocorticoides son los fármacos antiinflamatorios más efectivos a corto plazo; sin embargo, su utilidad clínica en la AR suele disminuir con el tiempo. Estos medicamentos no previenen de manera predecible la progresión de la destrucción articular, aunque pueden retrasar su aparición (87). Una indicación frecuente de corticoides en pacientes con artritis reumatoide es como terapia “puente” en fases precoces del tratamiento, dado que los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) tienen un tiempo de latencia variable hasta demostrar su eficacia. En fases medias o más tardías los corticoides se utilizan en exacerbaciones de artritis o ante la aparición de manifestaciones extraarticulares; bien en pautas orales o puntualmente, en pulsos intravenosos si la situación requiere una actuación más rápida y agresiva (88). Si el paciente tiene una o pocas articulaciones con inflamación activa, se considera la inyección intraarticular de un glucocorticoide de acción intermedia, como el acetónido de triamcinolona. Esto puede permitir el control rápido de la inflamación en el marco de un número escaso de articulaciones afectadas (89).

Los medicamentos clasificados como FARME, que tienen el potencial de reducir o prevenir el daño articular y preservar la integridad y función articular, incluyen:

FARME no biológicos (tradicionales o convencionales): incluye metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina, y leflunomida. El metotrexato es el FARME más indicado para tratar la AR y es el fármaco base en casi todas las combinaciones terapéuticas; la eficacia clínica de leflunomida, al parecer es similar a la del metotrexato, siendo eficaz para tratar la AR como fármaco único o en combinación con el metotrexato y otros FARME (89).

La hidroxicloroquina es semejante a los FARME en cuanto a que su acción comienza lentamente, pero no se ha demostrado que retrase la progresión radiográfica de la enfermedad, por lo que no se le considera un verdadero FARME. En la práctica clínica, por lo común se utiliza la hidroxicloroquina para tratar la enfermedad leve o como complemento en combinación con otros FARME. La sulfasalazina se utiliza de forma similar; en investigaciones comparativas con

asignación al azar, se ha señalado que disminuye la progresión radiográfica de la enfermedad. La minociclina, las sales de oro, la penicilamina, la azatioprina y la ciclosporina se han utilizado en el tratamiento de la AR con grados diversos en los resultados; sin embargo, hoy en día se utilizan poco, por su eficacia inconstante o por características desfavorables en cuanto a los efectos tóxicos (89).

FARME biológicos: se producen mediante la tecnología del ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante y generalmente se dirigen a las citoquinas o sus receptores o se dirigen contra moléculas de la superficie celular. Estos incluyen terapias anticitoquinas, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ): etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol; y los antagonistas del receptor de interleuquina (IL) - 6 tocilizumab y sarilumab (este último no está comercializado en Colombia). También incluye otros modificadores de la respuesta biológica, como el bloqueador de la coestimulación de células T abatacept, y el anticuerpo monoclonal rituximab que agota las células B anti-CD20 (90).

FARME sintéticos dirigidos, incluidos varios inhibidores de la quinasa de Janus (JAK); entre estos: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib; considerados también como FARME de molécula pequeña, se pueden clasificar en dos grupos distintos: inhibidores JAK de primera generación (tofacitinib, baricitinib), los cuales no muestran una alta selectividad frente a una JAK concreta, de manera que actúan inhibiendo tres e incluso los cuatro miembros de la familia JAK, aunque en distinta medida. El segundo grupo surgió con el objetivo de inhibir de forma selectiva una JAK específica para así minimizar las reacciones adversas que se presentan con el primer grupo, manteniendo la eficacia; el upadacitinib es un inhibidor JAK de segunda generación (91).

## 5.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico

Para la identificación de las tecnologías empleadas en el tratamiento farmacológico de la AR, se realizó verificación en base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de aquellos medicamentos con indicación aprobada en Colombia para esta condición de salud (92); posteriormente se realizó verificación de las recomendaciones de tratamiento farmacológico de la AR en la “Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide” y en la base de datos de Up to date® (93,94).

Posteriormente se realizó una verificación por grupo ATC de las moléculas identificadas en las etapas anteriores, mediante búsqueda en el ATC/DDD Index 2022 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (95); esto con el fin de comprobar la indicación de otros principios activos pertenecientes al mismo grupo ATC de las moléculas identificadas inicialmente y afianzar la búsqueda de los principios activos objeto del PT.

Como requisito principal para la inclusión de tecnologías en el posicionamiento terapéutico, se tiene en primer lugar que el medicamento se encuentre disponible en Colombia; es decir que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de

renovación, o temporalmente no comercializados (vigentes/en trámite de renovación), verificación realizada en base de datos de INVIMA con corte a diciembre de 2021; y que su indicación autorizada sea la de artritis reumatoide. De acuerdo a lo anterior se hacen las siguientes aclaraciones:

**Glucocorticoides:** de este grupo terapéutico el deflazacort, dexametasona y triamcinolona son los únicos principios activos que tienen la indicación explícita de artritis; sin embargo, dado que los glucocorticoides como grupo cuentan con una indicación general (terapia corticosteroide) que aplica para un número amplio de enfermedades; son incluidos en la evaluación.

Así mismo, se hace la aclaración que dentro del grupo de glucocorticoides solo son incluidos aquellos cuya presentación es oral; siendo omitidas las presentaciones inyectables (IM, IV e IA). Esto se debe a que el alcance del posicionamiento terapéutico es el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide, enfocado en la utilización de FARME; mediante verificación de uso terapéutico y dosis en bases de datos y concepto de expertos clínicos se determinó que las presentaciones IV e IM se usan como rescate en situaciones de exacerbación de la enfermedad (principalmente en escenarios de hospitalización), mientras que las presentaciones IA se emplean para el tratamiento de dolores articulares localizados en casos específicos (90); por lo tanto, estas formas farmacéuticas no entrarían dentro del objeto y alcance del posicionamiento terapéutico (los principios activos que tienen presentación parenteral son: betametasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, y triamcinolona (acetónido y hexacetónido)).

**Antipalúdicos:** de este grupo de medicamentos la hidroxicloroquina cuenta con indicación explícita en AR, mientras que la cloroquina tiene indicación como “antipalúdico, antiinflamatorio no esteroideo, antiamebiano”. Tanto cloroquina como hidroxicloroquina son empleados en el tratamiento de la enfermedad por sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores (96); adicionalmente el uso de cloroquina estaba enmarcado en ser el único antipalúdico financiado con recursos de la UPC hasta la inclusión de hidroxicloroquina por medio de la resolución 2292 de 2021 (97). Dado lo anterior se incluye la cloroquina a pesar de no tener indicación Invima explícita en AR, sino una indicación general como antiinflamatorio.

Medicamentos mencionados en algunas fuentes pero no están comercializados en Colombia o tienen registros sanitarios vencidos: aurotiomalato de sodio (registros vencidos), anakinra (no está comercializado en Colombia, y es una tecnología en salud excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud) (98).

En la Tabla 5-1, se muestra en forma detallada las agrupaciones de los medicamentos incluidos en la evaluación; en esta tabla la clasificación de las moléculas se realiza con base en su agrupación como FARME y de acuerdo a su mecanismo de acción; ya que a través de la categorización por ATC no se puede evidenciar claramente la agrupación de interés dentro del desarrollo del PT (evidenciándose que se puede dar el caso que un grupo de FARME contenga varios grupos de ATC, o que un mismo grupo ATC como por ejemplo L04AA – Inmunosupresores selectivos, contenga diferentes tipos de FARME).

**Tabla 5-1. FARME empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide**

Tipo de FARME	Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC
FARME sintético convencional (csFARME)	Otros inmunosupresores	Azatioprina	L04AX01
	Análogos de mostazas nitrogenadas	Ciclofosfamida	L01AA01
	Inhibidores de calcineurina	Ciclosporina	L04AD01
	Antiparasitarios/aminoquinolinas	Cloroquina	P01BA01
	Penicilamina y agentes similares	D - penicilamina	M01CC01
	Antiparasitarios/aminoquinolinas	Hidroxicloroquina	P01BA02
	Inmunosupresores selectivos	Leflunomida	L04AA13
	Otros inmunosupresores	Metotrexato	L04AX03
	Derivados del ácido aminosalicílico	Sulfasalazina	A07EC01
FARME sintético de terapia dirigida (tsFARME)	Inmunosupresores selectivos/ inhibidores de la quinasa janus (JAK)	Baricitinib	L04AA37
	Inmunosupresores selectivos/ inhibidores de la quinasa janus (JAK)	Tofacitinib	L04AA29
	Inmunosupresores selectivos/ inhibidores de la quinasa janus (JAK)	Upadacitinib	L04AA44
FARME biológico (bFARME)	Inmunosupresores selectivos/moduladores selectivos de la coestimulación de linfocitos T	Abatacept	L04AA24
	Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )	Adalimumab	L04AB04
	Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )	Certolizumab pegol	L04AB05
	Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )	Etanercept	L04AB01
	Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )	Golimumab	L04AB06
	Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )	Infliximab	L04AB02
	Anticuerpos monoclonales - Inhibidores de CD20	Rituximab	L01FA01

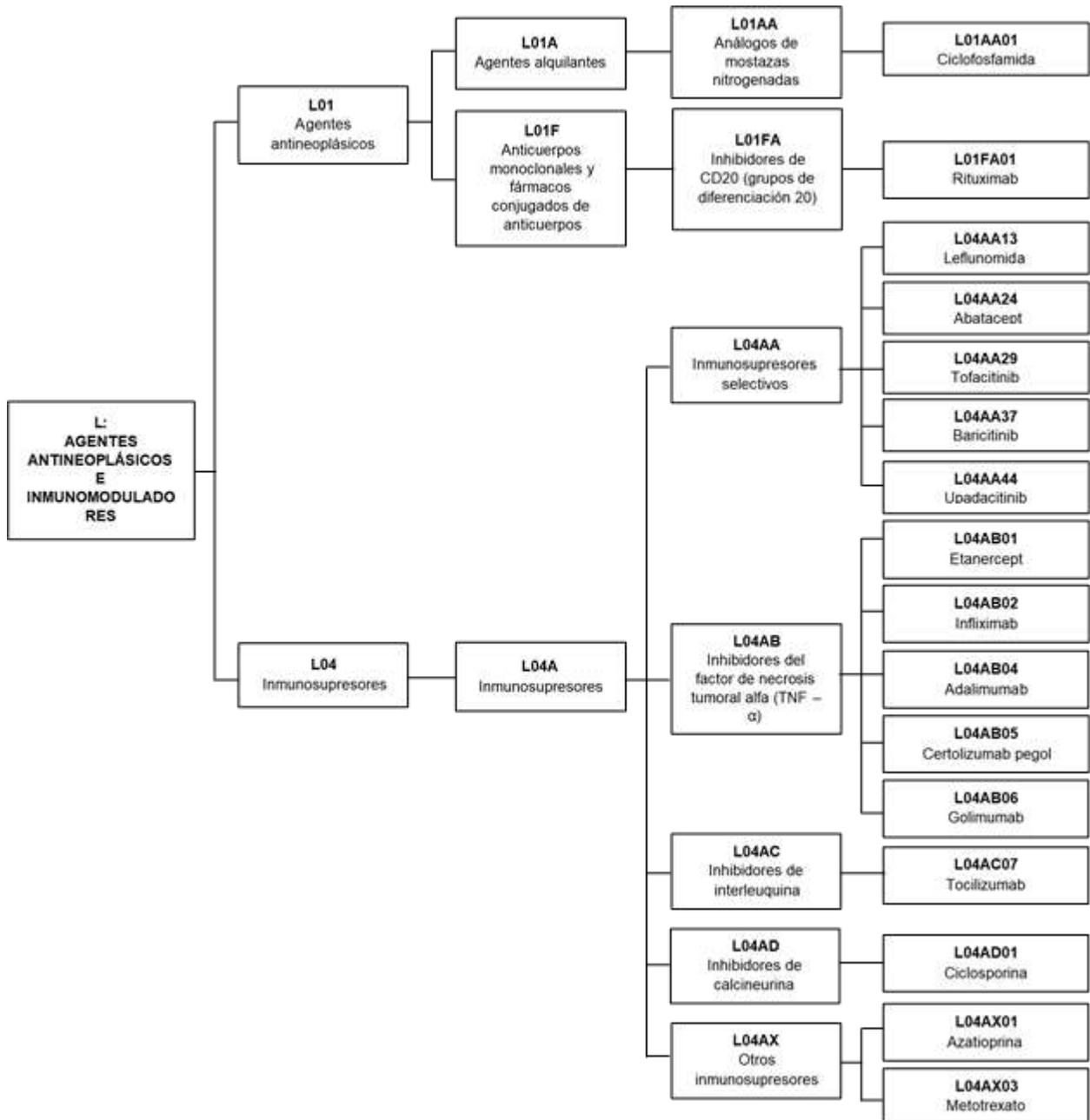
Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Tipo de FARME	Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC
	Inhibidores del receptor de interleuquina 6 (IL-6)	Tocilizumab	L04AC07
	Glucocorticoides de uso sistémico	Betametasona	H02AB01
		Deflazacort	H02AB13
		Dexametasona	H02AB02
		Hidrocortisona	H02AB09
		Metilprednisolona	H02AB04
		Prednisolona	H02AB06
		Prednisona	H02AB07

Fuente: elaboración propia a partir de ATC/DDD Index 2022 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (95)

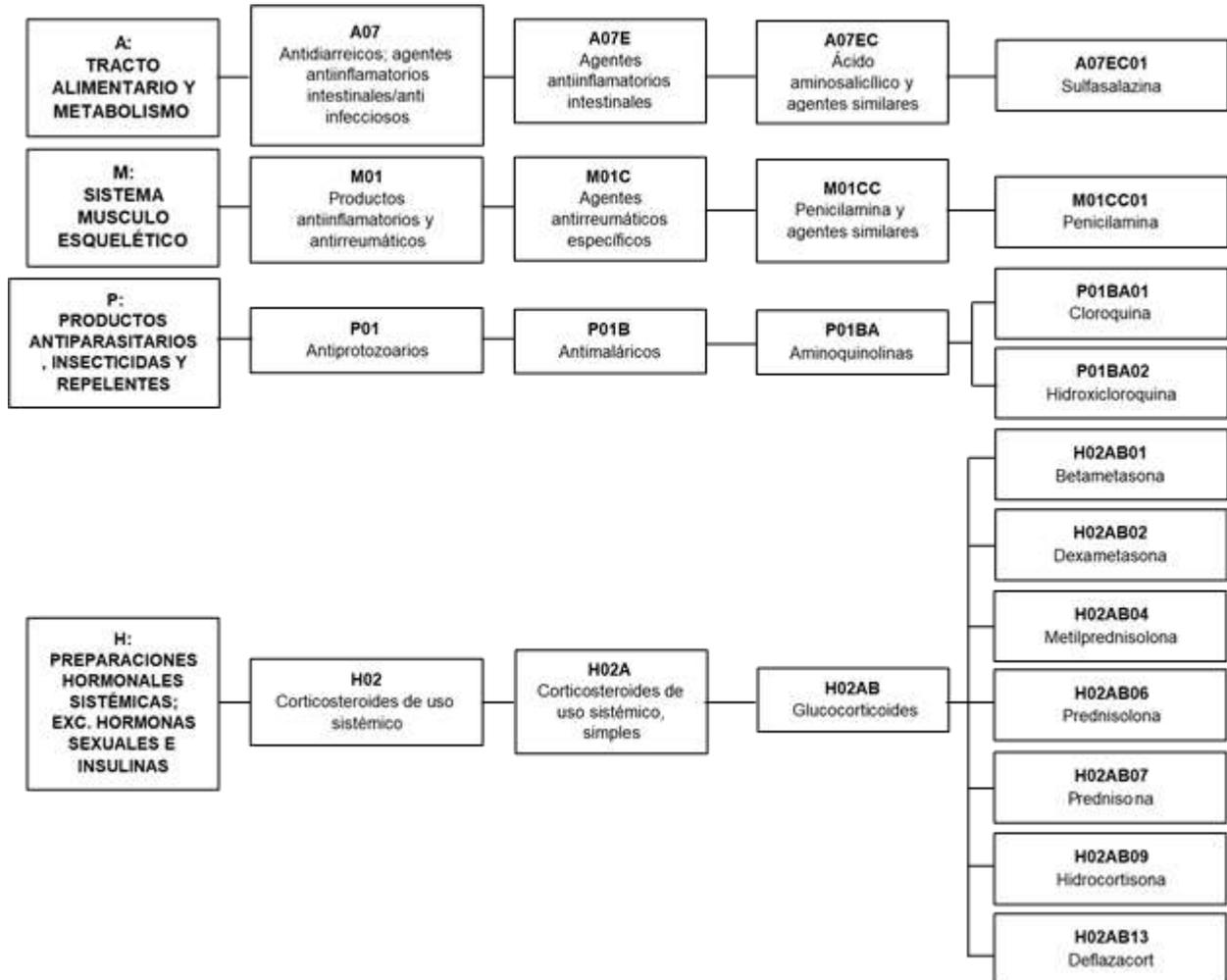
En la Figura 5-1 y Figura 5-2 se esquematizan los principios activos para el tratamiento de AR, de acuerdo con su clasificación ATC.

**Figura 5-1. Agrupación ATC de los medicamentos empleados en el tratamiento de la AR (Grupo L: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores)**



Fuente: elaboración propia a partir de ATC/DDD Index 2022 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (95).

**Figura 5-2. Agrupación ATC de los medicamentos empleados en el tratamiento de la AR (Demás grupos terapéuticos)**



Fuente: elaboración propia a partir de ATC/DDD Index 2022 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (95).

### 5.3 Mecanismo de acción

*FARME convencionales:*

El mecanismo de acción de *metotrexato* en el tratamiento de AR no está por completo esclarecido; existen varias hipótesis para explicar su eficacia en el tratamiento de la enfermedad; estos incluyen: antagonismo de folato, señalización de adenosina, generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), disminución de las moléculas de adhesión, alteración de los perfiles de citoquinas, e inhibición de poliaminas. Actualmente, la señalización de adenosina es la explicación más aceptada para explicar el mecanismo de acción en AR, dado que el metotrexato aumenta los niveles de adenosina y cuando esta sustancia se acopla con sus receptores extracelulares se activa una cascada intracelular que promueve un estado antiinflamatorio general (99).

La *leflunomida* reduce la inflamación en las articulaciones de los pacientes con AR al inhibir las enzimas dihidroorotato esenciales para producir ADN y ARN, particularmente en los linfocitos de proliferación activados. En dosis más altas, el metabolito activo teriflunomida también inhibe las tirosina quinasa responsables de la señalización temprana de células T y células B (100).

Al igual que con otros fármacos antirreumáticos de acción lenta, aún no se ha identificado el modo de acción específico de la *sulfasalazina*. Ejerce efectos sobre la flora bacteriana intestinal, sobre la función de las células inflamatorias, la producción de citoquinas y anticuerpos, la inhibición de enzimas dependientes de folato, la inhibición de la neovascularización sinovial y un aumento en la actividad de eliminación de radicales libres (101).

La *hidroxicloroquina* y *cloroquina* pueden inhibir ciertas funciones celulares y vías moleculares involucradas en la activación inmunitaria; en parte al acumularse en los lisosomas y autofagosomas de las células fagocíticas y cambiar el pH local: inhibición de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, presentación de antígenos y activación inmunitaria (reducción de la expresión de CD154 por parte de las células T); inhibición de la producción de diversas citoquinas proinflamatorias, como IL-1, IFN $\alpha$  y TNF, que pueden proteger contra la reabsorción del cartílago mediada por citoquinas; interferencia con las vías de señalización del receptor tipo Toll 7 (TLR7) y TLR9; e interferencia con la actividad de GMP-AMP cíclico (cGAMP) sintasa (cGAS) (102).

El mecanismo exacto de la *D-penicilamina* es desconocido, aunque se ha establecido que reduce notablemente el factor reumatoideo IgM pero no produce una depresión significativa en los niveles absolutos de inmunoglobulinas séricas; además, in vitro deprime la actividad de las células T pero no la de las células B (103). Por su parte la *azatioprina* provoca una reducción en la síntesis intracelular de purinas, lo que da como resultado una disminución del número de linfocitos B y T circulantes, una reducción de la síntesis de inmunoglobulinas y una disminución de la secreción de interleucina (IL)-2 (104).

La *ciclofosfamida* es un potente inmunosupresor que inhibe la proliferación celular en su fase premitótica (G2) además de distintas vías metabólicas; su principal diana en la AR son los linfocitos B, aunque, a dosis altas, puede disminuir también la proliferación de linfocitos T, sobre todo CD8+. La *ciclosporina* inhibe la producción de IL-17 mediada por IL-15 en linfocitos T; además tiene capacidad de inhibir la transcripción de genes de citocinas no linfocitarias o de moléculas linfocitarias coestimulantes (105).

#### *FARME sintéticos de terapia dirigida:*

La familia de las enzimas JAK consta de cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, que actúan en forma de dímeros y que presentan unas acciones biológicas específicas. El *tofacitinib* es un inhibidor potente de las JAK en general; dicho fármaco inhibe preferentemente a JAK3 y JAK1 sobre JAK2 y en menor medida a

TYK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria. Por su parte *baricitinib* es un inhibidor selectivo y reversible de JAK1 y JAK2 lo que da lugar a la inhibición intracelular de la transmisión de señales impulsada por diversas citocinas proinflamatorias tales como IL-6, IL-12, IL-23 e IFN-gamma. El *upadacitinib* muestra una selectividad por JAK1 superior a los otros fármacos de este grupo, lo que conduce a una inhibición de la fosforilación de la proteína STAT5 (inducida por IL-6) y STAT3 (inducida por IL-7) (91,100).

*FARME biológicos:*

Moduladores selectivos de la coestimulación de linfocitos T (*abatacept*): inhibe la activación de las células T (linfocitos T) al unirse a CD80 y CD86, bloqueando así la interacción con CD28. Esta interacción proporciona una señal coestimuladora necesaria para la activación completa de los linfocitos T. Los linfocitos T activados están implicados en la patogenia de la artritis reumatoide (AR) y se encuentran en la membrana sinovial de pacientes con AR (106).

Inhibidores de TNF- $\alpha$  (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab):

El *adalimumab* es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano dirigido contra TNF; este compuesto forma un complejo con el TNF- $\alpha$  soluble y evita su interacción con los receptores p55 y p75 de superficie celular, lo que culmina en una regulación descendente de la función de macrófagos y células T (107).

*Certolizumab* es un fragmento Fab' de anticuerpo humanizado pegilado del TNF; se une y neutraliza selectivamente la actividad del TNF-alfa humano. Dado que no es un anticuerpo completo (carece de la región Fc), no induce la activación del complemento, la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células, o la apoptosis. *Infliximab* (anticuerpo monoclonal quimérico) y *golimumab* (anticuerpo monoclonal humano), se unen al factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) humano, lo que interfiere con la actividad del TNF $\alpha$  endógeno (108).

*Etanercept* es una proteína de fusión dimérica recombinante formada por la unión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (RTNF2/p75) con la porción Fc de una IgG1 humana, que se une y bloquea al TNF- $\alpha$  soluble y unido a membrana. A diferencia de infliximab y adalimumab, se une no sólo a TNF- $\alpha$ , sino también a la linfoxina- $\alpha$  (TNF- $\beta$ ). Se cree que etanercept se une sólo a los trímeros de TNF- $\alpha$  (no a los monómeros ni a los dímeros), no activa al complemento y no produce citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (109).

Inhibidores de CD20+ (*Rituximab*): anticuerpo monoclonal que se une al antígeno CD20 en la superficie celular, activando la citotoxicidad de las células B dependiente del complemento; y a los receptores Fc humanos, que median la muerte celular a través de una toxicidad celular dependiente de anticuerpos (108).

Inhibidores de IL-6 (*Tocilizumab*): es un anticuerpo humanizado biológico moderno que se une a los receptores solubles y fijados a la membrana de IL-6 e inhibe la vía de señales regulada por IL-6. La IL-6 es una citocina proinflamatoria producida por distintos tipos celulares, incluidas las células T, células B, monocitos, fibroblastos y células sinoviales y endoteliales. La IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos, como la activación de células T, síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y estímulo de los procesos inflamatorios de diversas enfermedades como la artritis reumatoide (107).

*Glucocorticoides*: ejercen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores a través de varios mecanismos. Entre los relacionados a la AR se encuentran: inhibición de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos; reducción en la fagocitosis de macrófagos, en la secreción de IL-1 y en el número de monocitos circulantes; y la inhibición de la liberación de colagenasa y enzimas lisosomales. Estos efectos están mediados por receptores de glucocorticoides intracelulares que interactúan con factores de transcripción y, por lo tanto, afectan la transcripción de genes. Los efectos de los glucocorticoides también pueden estar mediados por mecanismos postranscripcionales y postraduccionales, por interacciones fisicoquímicas con membranas biológicas y por la unión a receptores de glucocorticoides unidos a membranas (110).

## 5.4 Esquemas de dosificación

En la En el anexo K1 (archivo de Excel: Anexo K\_PT AR\_Suplemento de tecnologías), se relaciona el detalle del cálculo de dosis anuales de estos medicamentos.

Tabla 5-2 se presentan los esquemas de dosificación de los medicamentos empleados en el tratamiento de la AR. En el anexo K1 ([archivo de Excel: Anexo K\\_PT AR\\_Suplemento de tecnologías](#)), se relaciona el detalle del cálculo de dosis anuales de estos medicamentos.

**Tabla 5-2. Esquemas de dosificación de los medicamentos empleados en el tratamiento de la AR**

Tipo de FARME	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
(csFARME)	Azatioprina	L04AX01	Se sugiere el uso de Azatioprina vía oral a dosis de 2mg/kg/día para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. No se usa comúnmente; se reserva para pacientes que no pueden tolerar el metotrexato y otros agentes de elección. Dosis inicial: 25 a 50 mg una vez al día; si se tolera después de 2 semanas, puede aumentar la dosis diaria en 50 mg (~0,5 mg/kg) a intervalos de 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 1,5 mg/kg una vez al día; si la respuesta es inadecuada después de 3 meses, se puede aumentar hasta 3 mg/kg una vez al día; algunos expertos no superan los 200 mg/día.

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Tipo de FARME	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
			<u>Concepto de experto clínico: dosis dada en la GPC 2mg/kg/día</u>
(csFARME)	Ciclofosfamida	L01AA01	<p>No se sugiere el uso de ciclofosfamida para el tratamiento de actividad articular en la artritis reumatoide establecida. Su uso está limitado a cuando se tiene compromiso intersticial por AR o vasculitis. Para reducir la toxicidad general por esta ciclofosfamida (CYC) se emplea la dosificación intermitente, generalmente administrada por vía intravenosa cada dos o cuatro semanas. En pacientes con función renal normal, la dosis inicial recomendada de CYC intermitente suele estar en el rango de 500 a 750 mg/m<sup>2</sup> de ASC, con una dosis máxima de 1200 mg por dosis.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: 500mg/m<sup>2</sup> mensual IV por 6 meses.</u></p>
(csFARME)	Ciclosporina	L04AD01	<p>No se sugiere el uso de ciclosporina para el tratamiento de actividad articular en la artritis reumatoide establecida. Dosis inicial 2,5mg/kg/día en 2 dosis divididas; se puede continuar con los salicilatos, los AINE, y los glucocorticoides orales. Titulación: la dosis puede aumentarse de 0,5 a 0,75 mg/kg/día si se observa una respuesta insuficiente después de 8 semanas de tratamiento; se pueden realizar aumentos adicionales de dosis a las 12 semanas (dosis máxima: 4mg/kg/día). Suspender si no se observa ningún beneficio a las 16 semanas de tratamiento.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: 2,5 mg/kg/día (de acuerdo a dosis reportada en literatura)</u></p>
(csFARME)	Cloroquina	P01BA01	<p>La cloroquina puede usarse como sustituto de hidroxicloroquina a dosis de 250mg día (150 mg base).</p> <p><u>Concepto de experto clínico: 125 mg-250 mg. Usual: 250 mg (no sobrepasar esta dosis).</u></p>
(csFARME)	D-Penicilamina	M01CC01	<p>No se recomienda el uso de D-penicilamina para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide establecida. <i>Artritis reumatoide (severa), enfermedad activa que no ha respondido a la terapia convencional.</i></p> <p>Dosis inicial: 125 a 250 mg por vía oral cada 24 horas; aumentar la dosis a intervalos de 1 a 3 meses en 125 o 250mg, de acuerdo a la respuesta y tolerancia del paciente; si no mejora y no hay toxicidad grave después de 2 a 3 meses, incrementos de 250mg por vía oral cada 24 horas, en 2 a 3 intervalos mensuales pueden realizarse hasta alcanzar remisión o la toxicidad.</p> <p>Dosis de mantenimiento: 500 a 1.500mg por vía oral cada 24 horas; <i>intervalo de dosis, típico 500 a 750mg por vía oral cada 24 horas.</i></p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis de intervalo típico (promedio: 625 mg)</u></p>
(csFARME)	Hidroxicloroquina	P01BA02	<p>Se recomienda el uso de Hidroxicloroquina vía oral a dosis de 200mg/día para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. Puede usarse como monoterapia (agente alternativo) en pacientes con enfermedad leve o limitada <i>sin factores de mal pronóstico. También se puede usar en pacientes con enfermedad de moderada a grave independientemente de los factores pronósticos en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos.</i></p> <p>Oral: 200 a 400 mg diarios como dosis única diaria o dividida en 2 dosis. Nota: Debido al riesgo de toxicidad retiniana, la mayoría de los pacientes no deben recibir una dosis diaria &gt;5 mg/kg/día utilizando el peso corporal real o 400 mg, lo que sea menor.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: rango establecido en literatura (promedio 300 mg)</u></p>

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Tipo de FARME	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
(csFARME)	Leflunomida	L04AA13	Se sugiere el uso de Leflunomida vía oral a dosis de 20 mg/día o 100 mg/semana, para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. <u>Concepto de experto clínico: la dosis reportada en fuentes consultadas.</u>
(csFARME)	Metotrexato	L04AX03	Se sugiere <u>15mg semanal</u> como dosis inicial de Metotrexato oral para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. Se recomienda <i>incrementar la dosis de Metotrexato a razón de 5 mg al mes hasta lograr alcanzar el objetivo terapéutico, o hasta la dosis máxima de 30 mg/semana</i> para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide.  Dosis inicial: 7.5 a 15 mg una vez por semana. Aumente la dosis de 2,5 a 5 mg/ semana cada 4 a 12 semanas si es necesario según la respuesta (máximo: 25 mg/ semana); las pautas actuales sugieren ajustar la dosis a una dosis objetivo de $\geq 15$ mg/ semana dentro de las 4 a 6 semanas posteriores al inicio. Una vez que se logra la remisión de la enfermedad, se puede reducir gradualmente la dosis (p. ej., en 2,5 mg/ semana cada 1 o 2 meses) a 15 mg/ semana para limitar los efectos adversos.  <u>Concepto de experto clínico: el rango usual es de 15-25 mg dependiendo de tolerancia.</u>
(csFARME)	Sulfasalazina	A07EC01	Se recomienda el uso de Sulfasalazina a dosis de 1.5 a 3 gr/día por vía oral, para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. Dosis inicial: 0,5-1 g/día por vía oral; se puede administrar en una o en dos dosis.  Dosis de mantenimiento: 1 g cada 12 horas por vía oral. Esta dosis se debe ajustar semanalmente hasta obtener la respuesta deseada. Dosis máxima: 3 g/día; únicamente si después de 12 semanas de tratamiento la respuesta no es adecuada.  <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada por GPC que es la reportada.</u>
(tsFARME)	Baricitinib	L04AA37	Artritis reumatoide: La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad $\geq 75$ años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis.  <u>Concepto de experto clínico: 2 a 4 mg (la usual es 4 mg, se usa la dosis de 2 mg generalmente en pacientes adultos mayores y con riesgo de tromboembolismo pulmonar)</u>
(tsFARME)	Tofacitinib	L04AA29	Se sugiere el uso de Tofacitinib a dosis de 5 mg vía oral cada 12 horas, en adultos con artritis reumatoide.  Artritis reumatoide (monoterapia o en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos): Oral: Tableta (liberación inmediata - IR): 5 mg dos veces al día. Tableta (liberación modificada- ER): 11 mg una vez al día.  <u>Concepto de experto clínico: lo reportado por las fuentes consultadas.</u>
(tsFARME)	Upadacitinib	L04AA44	Puede usarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (DMARD); no se recomienda el uso en combinación con DMARDS biológicos o inmunosupresores potentes (p. ej., azatioprina, ciclosporina). No inicie la terapia en pacientes con un recuento absoluto

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Tipo de FARME	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
			de linfocitos $<500/\text{mm}^3$ , ANC $<1000/\text{mm}^3$ o hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$ . Artritis reumatoide: Oral: 15 mg una vez al día. <u>Concepto de experto clínico: lo reportado por las fuentes consultadas.</u>
(bFARME)	Abatacept	L04AA24	Se sugiere el uso de Abatacept endovenoso cada cuatro semanas a dosis de 500mg en pacientes con menos de 60kg de peso, <u>a dosis de 750mg en pacientes con 60 a 100kg de peso</u> o a dosis de 1000mg en pacientes con peso mayor a 100kg, para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. El Abatacept subcutáneo puede ser considerado como una alternativa al abatacept endovenoso a razón de 125mg semana en pacientes con artritis reumatoide. <u>Concepto de experto clínico: dosis dadas en la GPC que es la reportada.</u>
(bFARME)	Adalimumab	L04AB04	Se sugiere el uso de Adalimumab a dosis de 40mg subcutáneo cada dos semanas para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. Nota: Puede continuar con metotrexato, otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (FARME), glucocorticoides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos Inicial: 40 mg cada dos semanas; para pacientes seleccionados con una respuesta inadecuada, puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. <u>Concepto de experto clínico: dosis dada en la fuente reportada.</u>
(bFARME)	Certolizumab pegol	L04AB05	Se sugiere el uso subcutáneo de Certolizumab pegol a dosis de 200 mg cada dos semanas o a dosis de 400 mg cada cuatro semanas en pacientes con artritis reumatoide.  Para uso como una alternativa al metotrexato en pacientes sin tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad con actividad de la enfermedad de moderada a alta, o como terapia adyuvante en pacientes que no han alcanzado los objetivos del tratamiento a pesar de la terapia máxima tolerada con metotrexato. Inicial: 400 mg, dosis repetida 2 y 4 semanas después de la dosis inicial; Mantenimiento: 200 mg cada dos semanas. Puede considerar la dosis de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas. <u>Concepto de experto clínico: dosis dada en la fuente reportada.</u>
(bFARME)	Etanercept	L04AB01	Se sugiere el uso subcutáneo de Etanercept a dosis de 25 mg dos veces por semana o de 50 mg/semana para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide.  Artritis reumatoide: dosificación una vez por semana: SUBQ: 50 mg una vez por semana (con o sin metotrexato); dosis máxima: 50 mg/semana. Dosificación dos veces por semana: SUBQ: 25 mg dos veces por semana (con o sin metotrexato). <u>Concepto de experto clínico: dosis dada en la fuente reportada.</u>
(bFARME)	Golimumab	L04AB06	Se sugiere el uso de Golimumab a dosis de 50 mg subcutáneo cada cuatro semanas para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.  Artritis reumatoide: IV: 2 mg/kg en las semanas 0, 4 y luego cada 8 semanas (en combinación con metotrexato). SubQ: 50 mg una vez al mes (en combinación con metotrexato). <u>Concepto de experto clínico: dosis dada en la fuente reportada.</u>

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Tipo de FARME	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
(bFARME)	Infliximab	L04AB02	<p>Se sugiere el uso de Infliximab endovenoso a dosis de 3mg/kg cada ocho semanas para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. La dosis de inicio para el infliximab es de 3 mg/kg endovenoso, semana 0,2 y 6 y se continúa con el esquema presentado. En caso de no respuesta, la dosis de Infliximab endovenoso, se puede incrementar de 5 a 10 mg/kg cada 8 semanas o 3 mg/kg cada 4 semanas.</p> <p>Dosificación: 3 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de un régimen de mantenimiento de 3 mg/kg cada 8 semanas a partir de entonces; para los pacientes que tienen respuestas incompletas, considere ajustar la dosis hasta 10 mg/kg cada 8 semanas o tratar cada 4 semanas, aunque considere que el riesgo de infecciones graves aumenta con dosis más altas o con una administración más frecuente.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis dada en la fuente reportada.</u></p>
(bFARME)	Rituximab	L01FA01	<p>Se sugiere el uso de Rituximab endovenoso a dosis de 1000 mg los días 0 y 15 para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. La reinfusión de Rituximab debe ser individualizada y no debe repetirse antes de 16 semanas.</p> <p><u>Concepto de experto: 1000 mg los días 0 y 15, la siguiente dosis se puede aplicar entre los 6 a 12 meses posterior a la aplicación del día 15 (esto depende de la actividad de la enfermedad)</u></p>
(bFARME)	Tocilizumab	L04AC07	<p>Se sugiere el uso de Tocilizumab endovenoso a dosis de 8mg/kg al mes para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. En caso de elevación de enzimas hepáticas o disminución leve de neutrófilos o plaquetas, se debe disminuir la dosis de tocilizumab a 4 mg/kg cada 4 semanas. En caso de disminución de neutrófilos inferior a 1 células x 10<sup>9</sup>/l, de plaquetas inferior a 100 células x 10<sup>9</sup>/l o elevación de transaminasas superior a 3-5 veces el valor superior de normalidad, se debe suspender el medicamento.</p> <p>Artritis reumatoide: Nota: no iniciar si el ANC es &lt;2000/mm<sup>3</sup>, las plaquetas son &lt;100 000/mm<sup>3</sup> o si la ALT o la AST son &gt;1,5 veces el LSN. El metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no biológicos pueden continuarse para el tratamiento de la artritis reumatoide. Tocilizumab no debe usarse en combinación con FARME biológicos. Interrumpa la terapia si un paciente desarrolla una infección grave hasta que se controle la infección.</p> <p>IV: Inicial: 4 mg/kg una vez cada 4 semanas; se puede aumentar a 8 mg/kg una vez cada 4 semanas según la respuesta clínica (dosis máxima: 800 mg).</p> <p>SUBQ:            &lt;100 kg: 162 mg una vez cada dos semanas; aumente a 162 mg una vez por semana según la respuesta clínica.            ≥100 kg: 162 mg una vez por semana.</p> <p>Transición de la terapia IV a la terapia SUBQ: Administre la primera dosis de SUBQ en lugar de la siguiente dosis IV programada.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis dada en la fuente reportada.</u></p>
Glucocorticoides	Betametasona	H02AB01	<p>Vía oral (dosis usual): 2,4 - 4,8 mg/día, divididos en 2 a 4 dosis iguales.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis dada en la fuente reportada.</u></p>
Glucocorticoides	Deflazacort	H02AB13	<p>La dosis inicial en el adulto puede variar entre 6 y 90 mg/día y en el niño entre 0,25 y 1,5 mg/kg, dependiendo de la gravedad de la enfermedad a tratar y de la evolución de la misma. Tal dosis inicial deberá mantenerse o modificarse a fin de obtener una respuesta clínica satisfactoria. La dosis de mantenimiento debe ser siempre la mínima capaz de controlar la sintomatología. La reducción de la posología debe ser siempre gradual, con el fin de permitir la recuperación de la función del eje hipotálamo-</p>

Tipo de FARME	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
			hipofisario. <u>Concepto de experto clínico: 6-12 mg/día</u>
Glucocorticoides	Dexametasona	H02AB02	( <i>Formas orales</i> ) Artritis reumatoide activa con forma progresiva grave: si cursa con formas destructivas rápidas 12-16 mg/día, con manifestaciones extraarticulares 6-12 mg/día.  <u>Concepto de experto clínico: dosis dada en la fuente reportada.</u>
Glucocorticoides	Hidrocortisona <sup>2</sup>	H02AB09	Dosis usuales: 20-240 mg/día.  Dosis equivalente a dosis de prednisolona recomendada en GPC: 10-40 mg/día.  <u>Concepto de experto clínico: dosis dada en la fuente reportada.</u>
Glucocorticoides	Metilprednisolona	H02AB04	<u>Enfermedades reumáticas (tabletas):</u> Dosis inicial: de 6 a 10 mg (poliartritis crónica leve) y de 12 a 20 mg (poliartritis crónica grave). Dosis de mantenimiento: es recomendable no exceder de los 6 mg.  <u>Concepto de experto clínico: 6-10 mg cada 24 horas.</u>
Glucocorticoides	Prednisolona	H02AB06	Se sugiere la administración de Prednisolona oral a dosis de 2,5 hasta 10 mg día como coadyuvante para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide que reciben terapia con FARME. Una vez lograda la remisión o baja actividad de la enfermedad se debe iniciar el desmonte progresivo de la dosis de glucocorticoide.  <u>Concepto de experto clínico: dosis dada en la fuente reportada (GPC).</u>
Glucocorticoides	Prednisona <sup>2</sup>	H02AB07	Enfermedad leve a moderada: Oral: Inicial: 5 a 30 mg/día en una sola dosis diaria o en dosis divididas, luego disminuir a la dosis mínima efectiva, según la respuesta.  La dosis equivalente a la recomendada para prednisolona en GPC es de 2,5 a 10 mg (se toma este rango como rango dado que en literatura no especifica la reducción de dosis más conveniente).  <u>Concepto de experto clínico: dosis dada en la fuente reportada.</u>

Fuente: elaboración propia a partir de la Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide (93), Medicamentos a un clic (111), Lexicomp (108), fichas técnicas de la AEMPS (112), Up to date (113), y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

## 5.5 Eventos adversos

La información resumida de los eventos adversos de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo de la artritis reumatoide (AR) se encuentra en el Anexo K. "Información de eventos adversos, vigilancia poscomercialización y registros sanitarios de las tecnologías". Así mismo, en la

<sup>2</sup> La definición de la dosis de glucocorticoides en aquellos casos en que no era clara la dosis en artritis reumatoide se realizó con base en la dosis recomendada de prednisolona en la GPC, verificando la respectiva equivalencia a este glucocorticoide.

pestaña K2 del archivo de Excel: “[Anexo K\\_PT AR Suplemento de tecnologías](#)”, se encuentra la información detallada de la búsqueda realizada. La información se obtuvo a partir de la consulta en base de datos de Lexicomp® (108), y en las fichas técnicas disponibles en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (112).

Si bien todos los medicamentos pueden producir eventos adversos, es fundamental conocer los riesgos asociados previamente a la prescripción del medicamento. El objetivo de esta sección es presentar los eventos adversos de forma compilada, para así facilitar su consulta por parte de los profesionales de la salud involucrados en la prescripción y actividades que buscan optimizar la seguridad del paciente.

## 5.6 Interacciones medicamentosas

En la Tabla 5-3 se muestra la información concerniente a interacciones medicamentosas de los principios activos empleados en el tratamiento de la AR. La información fue consultada en las bases de datos de Up to date® (94) y lexicomp® (108).

Estos datos se incluyen con el fin de informar a los prescriptores sobre la existencia de interacciones que, por su relevancia clínica, pueden influir en la toma de decisiones en el momento de la formulación. El tener en cuenta esta información puede contribuir a la optimización de la terapia farmacológica del paciente.

**Tabla 5-3. Interacciones medicamentosas de los principios activos empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide**

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
<b>csFARME: Azatioprina</b>			
Agentes inmunosupresores <sup>3</sup>	X: evitar combinación (se puede dar sinergismo y un efecto inmunosupresor aditivo)	Moderada	Regular
Agentes mielosupresores <sup>4</sup>	X: evitar la combinación (efectos aditivos sobre el sistema inmunitario)	Mayor	Regular

<sup>3</sup> Entre los agentes inmunosupresores que se reporta esta interacción se encuentra: abatacept, adalimumab, alemtuzumab, inmunoglobulina antitimocítica (equina/conejo), azatioprina, baricitinib, basiliximab, belatacept, belimumab, canakinumab, certolizumab pegol, ciclosporina (sistémica), eculizumab, etanercept, fingolimod, golimumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, micofenolato, natalizumab, ocrelizumab, ravulizumab, riloncept, risankinumab, sarilumab, secukinumab, sirolimus (tópico, sistémico), tacrolimus (sistémico), tocilizumab, tofacitinib, upadacitinib, ustekinumab, vedolizumab

<sup>4</sup> Entre los agentes mielosupresores reportados en la interacción se encuentran: alemtuzumab, trióxido de arsénico, azacitidina, azatioprina, baricitinib, bendamustina, bevacizumab, blinatumomab, bosutinib, brentuximab vedotina, busulfán, cabazitaxel, capecitabina, carbamazepina, carboplatino, carfilzomib, carmustina, clorambucilo, cloranfenicol, cisplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daratumumab, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina,

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Vacunas vivas	X: evitar la combinación (puede verse aumentado el efecto tóxico de la vacuna; se puede disminuir el efecto terapéutico de la vacuna)	Moderada	Aceptable
Dipirona	X: evitar la combinación (la dipirona puede aumentar el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia secundarios a mielosupresores como azatioprina)	Mayor	Regular
<b>csFARME: Ciclofosfamida</b>			
Baricitinib	X: evitar la combinación (la quimioterapia citotóxica puede potenciar el efecto inmunosupresor de baricitinib)	Moderada	Aceptable
Agentes mielosupresores <sup>4</sup>	X: evitar la combinación (efectos aditivos sobre el sistema inmunitario)	Mayor	Regular
Vacunas vivas	X: evitar la combinación (puede verse aumentado el efecto tóxico de la vacuna; se puede disminuir el efecto terapéutico de la vacuna)	Moderada	Aceptable
Dipirona	X: evitar la combinación (la dipirona puede aumentar el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia secundarios a mielosupresores como ciclofosfamida)	Mayor	Regular
Etanercept	X: evitar combinación (el etanercept puede incrementar los efectos tóxicos de ciclofosfamida; incremento del riesgo de desarrollar tumores sólidos)	Mayor	Regular
<b>csFARME: Ciclosporina</b>			
Agentes inmunosupresores <sup>3</sup>	X: evitar combinación (se puede dar sinergismo y un efecto inmunosupresor aditivo)	Moderada	Regular
Inhibidores de la HMG-CoA-reductasa	X: evitar combinación (la ciclosporina puede incrementar las concentraciones séricas de estos medicamentos)	Moderada	Buena
Bosentán	X: evitar combinación (ciclosporina puede incrementar concentraciones séricas de bosentán y a su vez bosentán disminuir las de ciclosporina)	Mayor	Buena

epirubicina, etóposido, everolimus, flucitosina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, gemtuzumab, ozogamicina, hidroxiaurea, ibrutinib, ifosfamida, imatinib, interferón Alfa-2a, interferón Alfa-2b, irinotecan, ixazomib, lenalidomida, linezolid, melfalán, mercaptopurina, metimazol, metotrexato, midostaurina, mitomicina, mitoxantrona, nilotinib, obinutuzumab, olaparib, osimertinib, oxaliplatino, paclitaxel, nab-paclitaxel, palbociclib, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pomalidomida, ponatinib, procarbazona, propiltiouracilo, ribociclib, rituximab, romidepsin, ruxolitinib (sistémico), selinexor, sirolimus, sorafenib, tacrolimus, temozolomida, temsirolimus, talidomida, tioguanina, tofacitinib, topotecan, trabectedina, upadacitinib, venetoclax, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, zidovudina.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Diuréticos ahorradores de potasio	X: evitar combinación (la eplerenona puede incrementar el efecto hiperkalémico de ciclosporina)	Mayor	Regular
Doxorubicina/Bilastina	X: evitar combinación (los inhibidores de glicoproteína P/ABCB1 como ciclosporina pueden incrementar las concentraciones séricas de estos medicamentos <sup>5</sup> )	Moderada	Buena
Estradiol/Noretindrona/El basvir/Grazoprevir	X: evitar combinación (la ciclosporina puede aumentar la concentración de estos medicamentos)	Moderada	Buena
Ácido fusídico	X: evitar combinación (incremento de las concentraciones séricas de ciclosporina)	Mayor	Regular
Jugo de toronja	X: evitar combinación (el jugo de toronja puede disminuir el metabolismo de ciclosporina)	Moderada	Excelente
Pazopanib	X: evitar combinación (ciclosporina puede incrementar las concentraciones séricas de pazopanib)	Mayor	Regular
Tacrolimus	X: evitar combinación (el tacrolimus puede incrementar el efecto nefrotóxico de ciclosporina)	Mayor	Regular
Vacunas vivas	X: evitar la combinación (puede incrementarse el riesgo de infección asociada a la vacuna)	Moderada	Buena
<b>csFARME: Cloroquina</b>			
Cimetidina	X: evitar combinación (la cimetidina puede incrementar las concentraciones séricas de cloroquina)	Moderada	Buena
Claritromicina, Saquinavir, Voriconazol (Inhibidores potentes de CYP3A4 que prolongan el intervalo QT)	X: evitar combinación (El uso combinado de medicamentos que prolongan el intervalo QTc puede aumentar aún más el riesgo de toxicidades graves)	Moderada	Regular
Remdesivir	X: evitar combinación (cloroquina puede disminuir el efecto terapéutico de remdesivir)	Mayor	Regular
<b>csFARME: D-penicilamina</b>			
Aurotiomalato de sodio	X: evitar combinación (puede aumentarse el riesgo de reacciones adversas hematológicas y/o renales graves)	Moderada	Aceptable
<b>csFARME: Hidroxicloroquina</b>			

<sup>5</sup> Con bilastina esta interacción tiene mayor severidad en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiability
Cimetidina	X: evitar combinación (la cimetidina puede incrementar las concentraciones séricas de hidroxiclороquina)	Moderada	Regular
Remdesivir	X: evitar combinación (hidroxiclороquina puede disminuir el efecto terapéutico de remdesivir)	Mayor	Regular
<b>csFARME: Leflunomida</b>			
Agentes inmunosupresores <sup>3</sup>	X: evitar combinación (se puede dar sinergismo y un efecto inmunosupresor aditivo)	Moderada	Regular
Asunaprevir	X: evitar combinación (la leflunomida puede incrementar las concentraciones séricas de asunaprevir)	Mayor	Regular
Pazopanib	X: evitar combinación (puede incrementarse las concentraciones séricas de pazopanib)	Mayor	Regular
Teriflunomida	X: evitar combinación (leflunomida puede incrementar los efectos tóxicos/adversos de teriflunomida)	Mayor	Regular
Vacunas vivas	X: evitar la combinación (puede incrementarse el riesgo de infección asociada a la vacuna)	Moderada	Buena
<b>csFARME: Metotrexato</b>			
Cladribina/Natalizumab/Tacrolimus (tópico)	X: evitar combinación (el metotrexato puede incrementar el efecto inmunosupresor de estos medicamentos)	Moderada	Regular
Dipirona	X: evitar combinación (metotrexato puede incrementar el riesgo de pancitopenia y agranulocitosis por dipirona)	Mayor	Regular
Foscarnet	X: evitar combinación (puede incrementarse el efecto nefrotóxico de metotrexato)	Mayor	Regular
Óxido nítrico	X: evitar combinación (incremento de los efectos adversos/tóxicos de metotrexato)	Moderada	Regular
Vacunas vivas	X: evitar la combinación (puede incrementarse el riesgo de infección asociada a la vacuna)	Moderada	Buena
<b>csFARME: Sulfasalazina</b>			
Riluzol	D: considerar modificación de la terapia (incremento de efectos adversos/tóxicos del riluzol)	Mayor	Regular
Vacuna del virus varicela	D: considerar modificación de la terapia (se puede potenciar el efecto tóxico de la vacuna, desarrollo potencial del síndrome de Reye)	Mayor	Regular

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
<b>tsFARME: Inhibidores de la quinasa Janus (interacciones generales reportadas para todos los PA de este grupo)</b>			
Agentes inmunosupresores <sup>3</sup>	X: evitar combinación (se puede dar sinergismo y un efecto inmunosupresor aditivo)	Moderada	Regular
Inmunosupresores (agentes oncológicos diversos) <sup>6</sup>	X: evitar combinación (incremento del efecto inmunosupresor de los inhibidores de quinasa JAK)	Moderada	Regular
Quimioterapias citotóxicas <sup>7</sup>	X: evitar combinación (incremento del efecto inmunosupresor de los inhibidores de quinasa JAK)	Moderada	Regular
Vacunas vivas	X: evitar la combinación (puede incrementarse el riesgo de infección asociada a la vacuna)	Moderada	Buena
<b>tsFARME: Interacciones reportadas tanto para tofacitinib como upadacitinib</b>			
Ácido fusídico	X: evitar combinación (incremento de concentraciones séricas de tofacitinib/upadacitinib)	Mayor	Regular
Belimumab	X: evitar combinación (belimumab puede incrementar en efecto inmunosupresor de tofacitinib/upadacitinib)	Mayor	Regular
bFARME	X: evitar combinación (efecto aditivo inmunosupresor)	Mayor	Buena
Cladribina	X: evitar combinación (incremento del efecto mielosupresor de tofacitinib/upadacitinib y efecto aditivo inmunosupresor)	Moderada	Regular
Dipirona	X: evitar combinación (aumento del riesgo de agranulocitosis y pancitopenia)	Mayor	Regular
Inductores potentes del CYP3A4 <sup>8</sup>	X: evitar combinación (no es recomendado el uso de tofacitinib con inductores potentes del CYP3A4)	Moderada	Buena
<b>bFARME: Abatacept</b>			

<sup>6</sup> Estos incluyen entre otros: belinostat, blinatumomab, brentuximab vedotina, carfilzomib, daratumumab, dasatinib, elotuzumab, everolimus, gemtuzumab ozogamicina, ibrutinib, imatinib, lenalidomida, obinutuzumab, palbociclib, panobinostat, pazopanib, pomalidomida, ponatinib, ribociclib, rituximab, romidepsin, ruxolitinib, selinexor, sirolimus, temsirolimus, venetoclax

<sup>7</sup> Entre las quimioterapias reportadas en la interacción se encuentran: azacitidina, busulfán, cabazitaxel, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, irinotecán, ixabepilona, melfalán, mercaptopurina, mitomicina, mitoxantrona, paclitaxel, pemetrexed, procarbazona, temozolomida, tioguanina, trabectedina, vinblastina, vinorelbina.

<sup>8</sup> Entre estos se encuentra: carbamazepina, enzalutamida, fosfenitoína, fenobarbital, fenitoína, pirimidona.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Agentes inmunosupresores <sup>3</sup>	X: evitar combinación (se puede dar sinergismo y un efecto inmunosupresor aditivo)	Moderada	Regular
Agentes anti TNF <sup>9</sup>	X: evitar combinación (los agentes anti TNF pueden incrementar el efecto inmunosupresor de abatacept)	Mayor	Buena
Belimumab	X: evitar combinación (belimumab puede incrementar en efecto inmunosupresor de abatacept)	Mayor	Regular
bFARME	X: evitar combinación (efecto aditivo inmunosupresor)	Mayor	Buena
Cladribina	X: evitar combinación (efecto aditivo inmunosupresor)	Moderada	Regular
Vacunas vivas	X: evitar la combinación (puede incrementarse el riesgo de infección asociada a la vacuna)	Moderada	Regular
<b>bFARME: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) (interacciones generales reportadas para todos los PA de este grupo)</b>			
Abatacept	X: evitar combinación (los anti TNF pueden incrementar los efectos inmunosupresores de abatacept)	Mayor	Buena
Agentes inmunosupresores <sup>3</sup>	X: evitar combinación (se puede dar sinergismo y un efecto inmunosupresor aditivo)	Moderada	Regular
Agentes anti TNF <sup>9</sup>	X: evitar combinación (duplicidad terapéutica y efecto aditivo inmunosupresor)	Mayor	Regular
bFARME	X: evitar combinación (efecto aditivo inmunosupresor)	Mayor	Buena
Belimumab	X: evitar combinación (belimumab puede incrementar en efecto inmunosupresor de agentes anti TNF)	Mayor	Regular
Canakinumab/vedolizumab	X: evitar combinación (los agentes anti TNF pueden incrementar los efectos tóxicos/adversos de canakinumab/vedolizumab)	Mayor	Regular
Cladribina	X: evitar combinación (incremento del efecto inmunosupresor de cladribina)	Moderada	Regular
Tocilizumab	X: evitar combinación (tocilizumab puede aumentar el efecto inmunosupresor de los agentes anti TNF)	Mayor	Regular
Vacunas vivas	X: evitar la combinación (puede incrementarse el riesgo de infección asociada a la vacuna)	Moderada	Buena
<b>bFARME (ant TNF-α): Etanercept</b>			

<sup>9</sup> Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, lenalidomida, pomalidomida, talidomida.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Ciclofosfamida	X: evitar combinación (aumento de los efectos adversos/tóxicos de ciclofosfamida)	Mayor	Regular
<b>bFARME (ant TNF-<math>\alpha</math>): Infliximab</b>			
Agentes biológicos para la psoriasis <sup>10</sup>	X: evitar combinación (incremento del efecto inmunosupresor e incremento del riesgo de infecciones serias)	Mayor	Regular
<b>bFARME: Rituximab</b>			
Agentes inmunosupresores <sup>3</sup>	X: evitar combinación (se puede dar sinergismo y un efecto inmunosupresor aditivo)	Moderada	Regular
Baricitinib/tofacitinib	X: evitar combinación (aumento del efecto inmunosupresor de baricitinib/tofacitinib)	Moderada	Regular
Belimumab	X: evitar combinación (incremento del efecto inmunosupresor de bFARME)	Mayor	Regular
bFARME	X: evitar combinación (efecto aditivo inmunosupresor)	Mayor	Buena
Cladribina/Dipirona	X: evitar combinación (incremento del efecto mielosupresor de rituximab)	Mayor	Regular
Vacunas vivas	X: evitar la combinación (puede incrementarse el riesgo de infección asociada a la vacuna)	Moderada	Buena
<b>bFARME: Tocilizumab</b>			
Agentes anti TNF <sup>9</sup>	X: evitar combinación (tocilizumab puede incrementar el efecto inmunosupresor de los agentes anti TNF)	Mayor	Regular
Baricitinib/tofacitinib	X: evitar combinación (aumento del efecto inmunosupresor de baricitinib/tofacitinib)	Moderada	Regular
Belimumab	X: evitar combinación (incremento del efecto inmunosupresor de bFARME)	Mayor	Regular
bFARME	X: evitar combinación (efecto aditivo inmunosupresor)	Mayor	Buena
Cladribina	X: evitar combinación (incremento del efecto inmunosupresor de estos medicamentos)	Moderada	Regular
Vacunas vivas	X: evitar la combinación (puede incrementarse el riesgo de infección asociada a la vacuna)	Moderada	Buena
<b>Glucocorticoides sistémicos (interacciones generales)</b>			

<sup>10</sup> Estos incluyen: golimumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, ustekinumab

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Cladribina/natalizumab/ta crolimus (tópico) <sup>11</sup>	X: evitar combinación (incremento del efecto inmunosupresor de estos medicamentos)	Moderada	Regular
Desmopresina	X: evitar combinación (incremento del efecto hiponatémico de desmopresina (aplica para la presentación sublingual))	Moderada	Regular
Mifepristona <sup>12</sup>	X: evitar combinación (disminución del efecto terapéutico de glucocorticoides sistémicos)	Moderada	Regular
Vacunas vivas <sup>11</sup>	X: evitar combinación (incremento de los efectos adversos/tóxicos secundarios a vacunas vivas)	Moderada	Regular
<b>Deflazacort</b>			
Inductores del CYP3A4 <sup>13</sup>	X: evitar combinación (disminución de las concentraciones séricas de los metabolitos activos de deflazacort)	Mayor	Regular

Fuente: elaboración propia a partir de bases de datos de Up to date<sup>®</sup> y Lexicomp<sup>®</sup> (94,108).

## 5.7 Información de vigilancia poscomercialización

La información resumida de la búsqueda de vigilancia poscomercialización (alertas sanitarias) de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo de la artritis reumatoide, se encuentran en el Anexo K. “Información de eventos adversos, vigilancia poscomercialización y registros sanitarios de las tecnologías”. Así mismo, en la pestaña K3 del archivo de Excel: [Anexo K\\_PT AR Suplemento de tecnologías](#), se encuentra la información detallada de la búsqueda realizada. La información fue obtenida de diferentes bases de datos de agencias sanitarias de referencia como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre de la OMS, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Se seleccionaron las alertas sanitarias relacionadas con informes de seguridad o reacciones adversas del principio activo; en este apartado no se incluyeron informes de medicamentos fraudulentos, retiros

<sup>11</sup> Esta interacción aplica a glucocorticoides sistémicos usados a dosis equivalentes a más de 2 mg (kg o 20 mg/día de prednisona (en personas con peso mayor a 10 kg) dada por más de 2 semanas.

<sup>12</sup> Esta combinación es contraindicada cuando el tratamiento corticosteroide es requerido para un manejo a largo plazo de condiciones serias, como la inmunosupresión post trasplante

<sup>13</sup> Esto incluye tanto los inductores moderados (bosentán, dabrafenib, dipirona, efavirenz, estradiol/noretindrona, etravirina, modafinilo, rifabutina, rifapentina, hierba de san Juan) y fuertes (carbamazepina, enzalutamida, fosfenitoína, fenobarbital, fenitoína, primidona).

de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

Es importante que los profesionales de la salud estén al tanto de la información que se va generando sobre la seguridad de los medicamentos una vez se autoriza su comercialización. Estos datos permiten entender con mayor profundidad el perfil de seguridad de los medicamentos y facilitan la instauración de medidas que favorezcan el uso seguro de los mismos por medio de las recomendaciones de las agencias sanitarias. El objetivo de esta sección es presentar la información de vigilancia poscomercialización de manera compilada, con el fin de facilitar su consulta y apoyar la toma de decisiones sobre el uso de medicamentos.

## **5.8 Listado de registros sanitarios de las tecnologías**

El listado de registros sanitarios de las tecnologías evaluadas se encuentra en la pestaña K4 del archivo de Excel: [Anexo K\\_PT AR\\_Suplemento de tecnologías](#). Esta información fue tomada de base de datos del INVIMA con corte a diciembre de 2021 y se incluyen los registros sanitarios en los estados vigente, en trámite de renovación, temporalmente no comercializados – vigentes y temporalmente no comercializados – en trámite de renovación (92).

## 6 Evaluación económica

### 6.1 Metodología

#### 6.1.1 Problema de decisión y marco del análisis

El problema de decisión se plantea siguiendo la recomendación del Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud del IETS (114). Los componentes de la pregunta de evaluación económica fueron presentados, discutidos y refinados con los expertos clínicos invitados a participar de este proceso, el día 7 de marzo y 7 de junio 2022.

Inicialmente, se plantearon las preguntas de evaluación económica para los cuatro grupos poblacionales del presente posicionamiento terapéutico (artritis reumatoide, artritis reumatoide con factores de mal pronóstico, artritis reumatoide en etapas tempranas de la enfermedad y artritis reumatoide con enfermedad establecida). Sin embargo, el desarrollo de estas preguntas estuvo limitado por la disponibilidad de la evidencia clínica y los medicamentos que contarán con indicación INVIMA para esta condición de salud. No se encontró información que permitiera desarrollar el modelo de decisiones desagregado por grupo poblacional. Por lo anterior, la pregunta de investigación para la que se desarrolla la evaluación económica es:

¿Cuál es la razón de costo-utilidad de los FARME sintéticos en monoterapia, FARME sintéticos en terapias combinadas, biológicos en monoterapia y combinados, tsFARME: inhibidores de JAK y glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide?

##### 6.1.1.1 Población objetivo

En Colombia se estimó una incidencia de AR de 12,30 por 100.000 habitantes para el año 2020 (115). Esta proporción es mayor para las mujeres con una tasa de 19,36 por 100.000 habitantes (115). La prevalencia a nivel nacional es de 0,25 por 100.000 habitantes (115).

Para el posicionamiento terapéutico del tratamiento farmacológico la población objeto de estudio corresponde a pacientes mayores o iguales a 16 años con diagnóstico de AR.

##### 6.1.1.2 Alternativas de evaluación

En la Tabla 6-1 se observan las intervenciones incluidas dentro de la evaluación económica. Allí se incluyen moléculas que hacen parte del grupo de los csFARME, bFARME, tsFARME y glucocorticoides sistémicos que son las tecnologías en salud identificadas para el tratamiento de la artritis reumatoide.

**Tabla 6-1. Alternativas de evaluación por grupo de población**

Grupos de población	Medicamentos
Pacientes con AR	csFARME: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azatioprina</li> <li>• Ciclofosfamida</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ciclosporina</li><li>• Cloroquina</li><li>• D-penicilamina</li><li>• Hidroxicloroquina</li><li>• Leflunomida</li><li>• Metotrexato (oral o subcutáneo)</li><li>• Sulfasalazina</li></ul> <p>bFARME:</p> <p>Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-<math>\alpha</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Adalimumab</li><li>• Certolizumab pegol</li><li>• Etanercept</li><li>• Golimumab</li><li>• Infliximab</li></ul> <p>Moduladores selectivos de la coestimulación de linfocitos T:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Abatacept</li></ul> <p>Inhibidores del receptor de interleuquina 6 (IL-6):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tocilizumab</li></ul> <p>Anticuerpos monoclonales inhibidores de CD20:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rituximab.</li></ul> <p>tsFARME:</p> <p>Inhibidores de la quinasa janus (JAK):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Baricitinib</li><li>• Tofacitinib</li><li>• Upadacitinib</li></ul> <p>Glucocorticoides sistémicos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Betametasona</li><li>• Deflazacort</li><li>• Dexametasona</li><li>• Hidrocortisona</li><li>• Metilprednisolona</li><li>• Prednisolona</li><li>• Prednisona</li></ul>
--	--

Fuente: elaboración propia.

## 6.1.2 Métodos de modelación

### 6.1.2.1 Revisión sistemática de literatura económica

Se realizó una búsqueda de literatura de las evaluaciones económicas en las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, International HTA Database (INAHTA), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), PubMed, EMBASE y OVID, empleando términos libres y controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías de interés.

Se encontraron un total de 1.277 referencias únicas, de las cuales fueron seleccionadas 1.202 por título y resumen. Los criterios de elegibilidad para este primer paso están relacionados con la pregunta de investigación que enmarca la evaluación económica del posicionamiento terapéutico, así como el idioma y si corresponden o no a evaluaciones económicas completas. Una vez surtido este paso, se seleccionaron 129 referencias para revisión de texto completo. Estas

últimas cumplieron con los criterios de disponibilidad en texto completo, no usaron bases de datos de pacientes no disponibles o bases de datos comerciales, contienen criterios mínimos de calidad como la descripción del modelo de decisión y las fuentes de información empleadas para la estimación de las probabilidades y los costos.

Así mismo, una vez se realizara la revisión de texto completo, se descartaron los estudios que no cumplieran criterios mínimos de calidad, tales como: que el modelo sea consistente con la historia natural de la enfermedad, se describan las alternativas de comparación, se identifiquen los desenlaces y parámetros del modelo y se realicen análisis de sensibilidad de los resultados. Se tamizaron 50 artículos que cumplieran los anteriores criterios de calidad. Estos son los que servirán de base para la propuesta de modelación.

Los artículos se realizaron en el contexto de diversos países como Reino Unido, España, Noruega, Alemania, Suecia, Finlandia, Grecia, Estados Unidos, Canadá, Japón, China, Corea del Sur, Taiwán, Irán, Brasil y Colombia. La mayoría de estos estudios se realizaron desde una perspectiva de tercer pagador (116–148), otros se realizaron desde una perspectiva social (132,149–152) y un estudio tiene en cuenta el gasto del bolsillo del paciente, con y sin pérdida de productividad (153). Las poblaciones de los artículos incluyeron pacientes con AR con diferentes severidades como leve, moderada y severa. También, se incluyen pacientes con tratamiento temprano y tardío, además de pacientes en distintas líneas de tratamiento. Asimismo, parte de estos estudios se centraron en modelar las secuencias de tratamiento usados para los pacientes en el desarrollo de la enfermedad (121,123,127,130,132,137,146,150,154–158).

Todos los artículos tamizados utilizan los AVAC como medida de desenlace a excepción de uno que utilizó la remisión con medida de efectividad (130). En los estudios se encontraron horizontes temporales de menos de 10 años (118,124,132,135,144,147), 10 años (120,122,128,135,140,151–153) y por el resto de la vida del paciente (117,125,143,145,146,149,154–159,126,160,127,133,134,136,138,141,142). Los tipos de modelos usados son, principalmente, simulación a nivel de paciente (117,121,151,154,156,161,127,135,136,139,142,143,145,146) y modelos de Markov (118,120,153,155,160,128,132,138,141,147,149,150,152). Adicionalmente, también se encontraron modelos de simulación de eventos discretos (129,134,137,148,156,162) y árboles de decisión (124,130,144).

Para el contexto colombiano se han realizado dos estudios. El primero, Quintana et al (163) encontró que para el paciente colombiano promedio con AR, etanercept es dominante sobre adalimumab e infliximab, al tener un costo total menor y al menos la misma efectividad que adalimumab y mayor que infliximab. En el segundo estudio, realizado por Valle – mercado et al (140) se concluyó que para un paciente con AR no resulta ser costo efectiva la terapia biológica comparado con monoterapia de metotrexato dado que la RICE supera la disposición a pagar.

### 6.1.2.2 Modelo de decisión

Se realizó un modelo de simulación individual de transición de estados que tiene en cuenta las características basales de un paciente tales como: la edad, el sexo, dolor (VAS<sup>14</sup> pain) y el índice HAQ<sup>15</sup> de cada paciente. El efecto de los tratamientos en la historia natural de la enfermedad se midió con los criterios del ACR<sup>16</sup>. Se usó esta medida dado que es la utilizada en la mayor parte de los ensayos clínicos (133,139,163,164), lo cual permite evaluar el mayor número posible de intervenciones. Los criterios ACR clasifican la efectividad de los medicamentos en cuatro respuestas: ACR menor a 20 (ACR<20), ACR entre 20 y menor a 50 (ACR-20), ACR entre 50 y menor a 70 (ACR-50), y ACR mayor e igual a 70 (ACR-70). Cuando un paciente no alcanza al menos ACR igual a 20, se dice que tuvo un a falta de respuesta y por ende hay una discontinuación del tratamiento suministrado.

El modelo de decisiones consideró cuatro estados, excluyentes, de acuerdo con cada una de las cuatro respuestas del nivel de ACR. Así mismo, los pacientes pueden presentar eventos adversos al tratamiento o pueden transitar hacia la muerte. En la Figura 6-1 se presenta el modelo y a continuación, se describe el tránsito entre los estados de salud de los pacientes y su relación con la historia natural de la enfermedad del modelo:

1. Cada paciente ingresa al modelo con unas características iniciales simuladas, estas son: el sexo, la edad, dolor, el índice HAQ y el VAS-pain. Cada una de estas variables siguen la distribución de la población descrita en el informe *Situación de la artritis reumatoide en Colombia* de la Cuenta de Alto Costo (CAC) (115) y para el caso del VAS-pain se usó el estudio de Incerti (165).
2. Cada paciente hace uso de alguno de los tratamientos descritos anteriormente (ver Tabla 6-1). Cada intervención a su vez tiene asociada una probabilidad de pertenecer a un nivel de ACR que define el estado de salud en el que se encuentran los pacientes en un determinado ciclo. Las probabilidades de ocurrencia asociadas cada intervalo de ACR de cada uno de los medicamentos se obtuvieron del metanálisis realizado en Incerti (165) y los estudios de Kremer (166) y Sooyun Lee (167).
3. Existe una relación directa entre los estados de ACR y el cambio de nivel del índice HAQ. Por lo cual, una vez el paciente pertenece a un estado de salud de ACR, el nivel de índice HAQ es actualizado siguiendo el estudio de ADACTA (168).
  - Con un ACR<20 la variación del HAQ corresponde a -0,11.
  - Con un ACR-20 la variación del HAQ corresponde a - 0,44.
  - Con un ACR-50 la variación del HAQ corresponde a -0,76.

---

<sup>14</sup> Acrónimo de las siglas en inglés: Visual Analog Scale.

<sup>15</sup> Acrónimo de las siglas en inglés: Health Assessment Questionare.

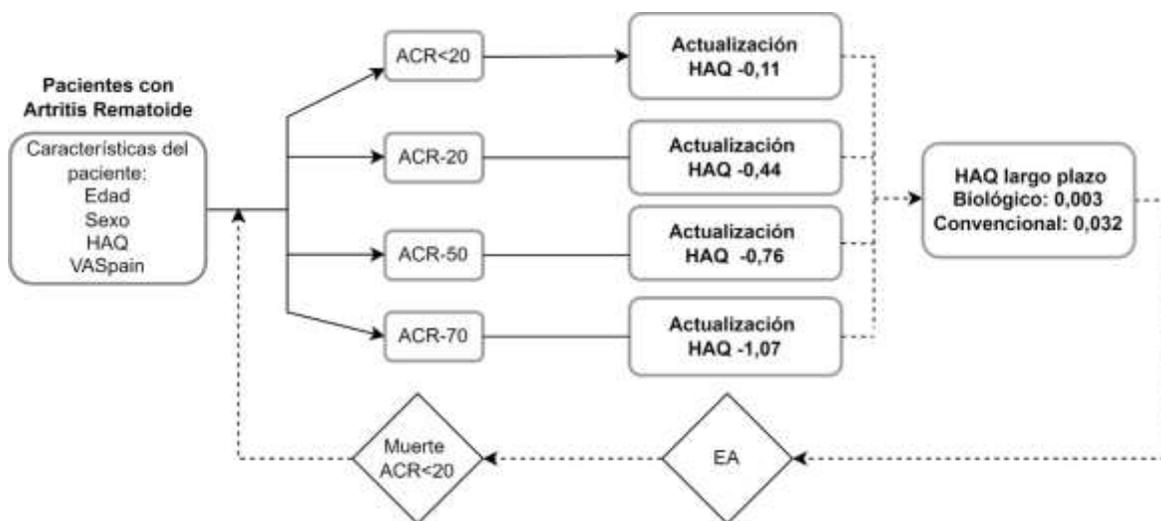
<sup>16</sup> Acrónimo de las siglas en inglés: American College of Rheumatology.

- Con un ACR-70 la variación del HAQ corresponde a - 1,07.
4. Se considera la relación de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) y el uso de recursos con el nivel de HAQ. Para ello, en cada ciclo se asumió que los AVAC y los costos cambian entre los estados en salud que están relacionados a su vez con el HAQ. La actualización de los costos y AVAC se describe más adelante en las secciones 6.1.3 y 6.1.5, respectivamente.
  5. Se considera que los costos de remplazo articular se encuentran asociados a un nivel de HAQ, como lo muestra Wolfe et al (169). Se asume que en la historia natural cada paciente puede tener máximo tres reemplazos articulares (115).
  6. Los pacientes con falta de respuesta en el tratamiento, es decir, ACR<20, pasan a otra línea de tratamiento, por lo tanto, se dejan de considerar en el modelo (estado absorbente). Esto es debido a que en el modelo no se consideran secuencias de tratamientos.
  7. El cambio del nivel de HAQ bajo un determinado ACR, también se modifica de acuerdo con su progresión de largo plazo, teniendo en cuenta que existe una progresión del HAQ inherente a la historia natural de la enfermedad. En ese sentido, se utilizan de manera diferencial un valor de progresión para los tratamientos convencionales de los biológicos y los sintéticos de terapia dirigida. En este sentido se utilizó el estudio de Wolfe (170) en donde se estableció un valor para los biológicos correspondiente a 0,003 (IC: de 0,000 a 0,006 ) y para los convencionales de 0,032 (IC: de 0,027 a 0,036) .
  8. Se tiene en cuenta la probabilidad de ocurrencia de un evento adverso debido a la administración del medicamento, específicamente, de infarto agudo al miocardio (IAM) e infecciones serias. Para esto se usó la evidencia de Castagne (171), Sepriano (84), Feng Huang y Zu chun Luo (172), Mazaud (173), Yuhong Shi (174) y Janke (175). En el caso de los esquemas de tratamiento se usó el máximo de las probabilidades asociadas a cada molécula que compone el esquema.
  9. En el caso de que el individuo presente un evento adverso, se descuenta la desutilidad asociada a dicho evento. En el caso de las infecciones serias este valor se descuenta durante la duración de las infecciones que se asume es de un mes. La desutilidad usada es de 0,01 (165). Por su parte, para los pacientes que presentan IAM se utilizó una desutilidad de 0,04 siguiendo a Pocock y Otros (176).

10. La probabilidad de muerte se calcula tomando como base la tablas de vida de la población general<sup>17</sup> ajustando por OR para pacientes con artritis y el HR de mortalidad por año por un aumento de una unidad del nivel de HAQ, a partir de los estudios de Michaud (177) y Wolfe (178), respectivamente. Además, para los pacientes con IAM se tiene una probabilidad de muerte de 11,4% (179).
11. Una vez se termina el ciclo, el paciente que se mantiene en el modelo, es decir, aquel paciente que no presentó  $ACR < 20$  o la muerte, inicia un nuevo ciclo donde se asigna nuevamente un estado de salud según el tratamiento administrado. La duración del ciclo es de 6 meses, siguiendo la temporalidad de seguimiento de los criterios ACR en la evidencia clínica.

Los supuestos anteriormente descritos se sometieron a proceso de consulta y validación con los expertos temáticos.

**Figura 6-1. Modelo de microsimulación para el tratamiento farmacológico de pacientes con AR**



Fuente: elaboración propia.

### 6.1.2.3 Horizonte temporal y tasa de descuento

El horizonte temporal es la duración del paciente en la línea de tratamiento administrada inicialmente. Los motivos de salida del paciente del modelo pueden ser no remisión o muerte.

<sup>17</sup> Calculada a partir de los datos del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) del año 2020.

Al considerar un horizonte temporal que puede ser mayor a un año, se emplea una tasa de descuento común tanto para los costos como para los desenlaces en salud equivalente al 5% anual (114). Los análisis de sensibilidad se realizarán con valores entre el 0% y 12%.

#### **6.1.2.4 Perspectiva**

La perspectiva de esta evaluación económica es la de tercer pagador, que en el contexto colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) (114).

### **6.1.3 Identificación, medición y valoración de los costos**

Con el fin de determinar el costo de las alternativas de evaluación, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos lo que implicó hacer una revisión de GPC, protocolos de atención, artículos de referencia y consulta a expertos clínicos. Se estimaron los costos de aquellos eventos adversos que son: clínicamente relevantes, tienen costo económico significativo y que son diferenciales entre cada una de las alternativas de evaluación. En el cálculo de los costos unitarios se usaron las bases de datos principales que reportan información de precios de los medicamentos y procedimientos, a partir de bases de datos de SISMED y Suficiencia, respectivamente (180,181). Los métodos de cálculo de los precios o costos unitarios de los medicamentos y procedimientos se presentan en el anexo N.

#### **6.1.3.1 Costos del tratamiento farmacológico**

En la Tabla 6-2 se presentan los precios por Unidad Mínima de Concentración (UMC) de los medicamentos detallando los precios ponderados calculados (inferior, medio y superior) del SISMED y su contraste con los precios regulados y el valor que se reporta en la nota técnica. Así mismo, en la Tabla 6-3 se presenta el costo del tratamiento farmacológico anual, calculados a partir de las dosis reportadas en la sección 5.4.

Es importante mencionar que no se obtuvo información de precios en el cubo de SISMED para los siguientes medicamentos: betametasona y upadacitinib. Para estos casos, en primer lugar, se procedió a revisar la base de datos de medicamentos con precio regulado o con precio de referencia de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM) y el valor promedio de acuerdo con la unidad de medida de la nota técnica de presupuestos máximos por grupo relevante de medicamentos (VPUMNT). Esta búsqueda no arrojó ningún resultado.

En segundo lugar, se procedió a realizar una solicitud formal del precio del medicamento a los titulares del registro sanitario o importadores en Colombia para cada uno de estos medicamentos que no arrojaron información en SISMED. A la par de esta solicitud, se realizó una revisión del termómetro de precios del

MinSalud<sup>18</sup> y una búsqueda e identificación de precios a partir de fuentes internacionales de referencia de acuerdo con la guía de búsqueda en fuentes para bases descargables (182). De esta búsqueda, no arrojó ningún resultado en el termómetro de precios, pero si se encontró información por referenciación internacional para los dos medicamentos (betametasona y upadacitinib).

El proceso de búsqueda a partir de fuentes internacionales consiste en identificar dentro del conjunto de países utilizados en la metodología de Precios por Referenciación Internacional (PRI) del MinSalud los países de igual nivel de renta que Colombia, en función de la clasificación del Banco Mundial. Por tal razón, se realizó una búsqueda de los países que tienen ingreso mediano<sup>19</sup> y se encontró información tanto para betametasona como para upadacitinib en los países de Argentina y Brasil. Después de realizar la búsqueda para el año de estudio se procedió a transformar estos precios a pesos colombianos a partir del promedio diario de la tasa representativa del mercado durante el año 2021. Posteriormente se tomó el percentil 25. De esta forma el resultado de este proceso fue un precio correspondiente a \$780,7 pesos por mg para betametasona y \$12.622,3 pesos por mg para upadacitinib.

Por otro lado, el día 18 de julio el laboratorio Abbvie, gracias a la comunicación desde el Instituto, informo del precio del producto farmacéutico RINVOQ® correspondiente a upadacitinib en tableta de liberación prolongada de 15mg x 30 tabletas por un valor de \$2.280.000, dando un precio por mg de \$ 5.066,7.

La referenciación de precios internacionales es una buena fuente cuando no se cuenta con datos nacionales, pero tiene limitaciones importantes a la hora de reflejar los precios en el contexto local. Por tal motivo, en esta evaluación económica se toma como precio de upadacitinib el valor reportado por la farmacéutica.

---

<sup>18</sup>Consultado en <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/termometro-de-precios.aspx>

<sup>19</sup> A marzo de 2022, el conjunto de países de ingreso mediano en la canasta definida por MinSalud son: Argentina, Brasil, Ecuador, México, Panamá y Perú.

**Tabla 6-2. Precios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación**

PA consolidado	Clasificación F.F. / V.A.	Unidad de medida	Precio inferior	Precio medio	Precio superior	PR*	VPUMNT**
Abatacept	Inyectables de liberación convencional/IV	mg	\$4.163,6	\$4.484,0	\$4.520,1	\$4.767,2	NA
Abatacept	Inyectables de liberación convencional/SC	mg	\$4.508,7	\$4.577,2	\$4.679,5	\$4.767,2	NA
Adalimumab	Inyectables de liberación convencional	mg	\$18.921,5	\$19.069,3	\$20.343,9	\$36.571,0	\$19.937,2
Adalimumab (biosimilar)	Inyectables de liberación convencional	mg	\$16.513,9	\$16.577,7	\$24.044,8	\$36.571,0	\$19.937,2
Adalimumab (innovador)	Inyectables de liberación convencional	mg	\$19.368,2	\$19.531,6	\$19.657,3	\$36.571,0	\$19.937,2
Azatioprina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$8,2	\$9,2	\$18,9	NA	NA
Baricitinib	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$16.009,0	\$16.020,6	\$16.038,2	NA	\$27.626,5
Betametasona	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$780,7	\$780,7	\$780,7	NA	NA
Certolizumab pegol	Inyectables de liberación convencional	mg	\$5.731,1	\$6.238,2	\$6.351,7	\$6.461,7	\$6.511,4
Ciclofosfamida	Inyectables de liberación convencional	mg	\$45,0	\$47,9	\$50,5	NA	\$40,6
Ciclosporina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$62,7	\$63,8	\$64,2	\$86,5	NA
Cloroquina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$0,5	\$0,5	\$0,5	NA	\$0,8
Penicilamina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$4,9	\$6,1	\$7,7	NA	NA
Deflazacort	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$140,6	\$156,8	\$149,9	NA	\$387,6
Deflazacort	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$37,1	\$45,6	\$59,8	\$129,0	\$82,1
Dexametasona	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$1.531,7	\$1.531,7	\$1.531,7	NA	NA
Dexametasona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$1.299,2	\$1.336,7	\$1.407,3	NA	NA
Etanercept	Inyectables de liberación convencional	mg	\$10.239,9	\$11.039,3	\$15.513,9	\$15.267,8	\$11.711,9
Etanercept (biosimilar)	Inyectables de liberación convencional	mg	\$7.904,6	\$8.493,4	\$9.584,5	\$15.267,8	\$11.711,9
Etanercept (innovador)	Inyectables de liberación convencional	mg	\$10.548,7	\$11.375,9	\$16.297,9	\$15.267,8	\$11.711,9
Golimumab	Inyectables de liberación convencional/IV	mg	\$34.934,4	\$34.934,4	\$34.934,4	\$59.908,4	\$53.382,9
Golimumab	Inyectables de liberación convencional/SC	mg	\$47.126,5	\$51.521,8	\$52.510,4	\$59.908,4	\$53.382,9
Hidrocortisona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$281,5	\$307,7	\$324,8	NA	\$308,6
Hidroxicloroquina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$1,9	\$2,2	\$2,6	NA	\$2,6
Infliximab	Inyectables de liberación convencional	mg	\$6.143,1	\$6.772,5	\$8.126,9	\$14.334,5	\$8.047,0
Infliximab (biosimilar)	Inyectables de liberación convencional	mg	\$5.580,7	\$5.760,2	\$6.476,4	\$14.334,5	\$8.047,0
Infliximab (innovador)	Inyectables de liberación convencional	mg	\$7.147,2	\$8.579,7	\$11.073,3	\$14.334,5	\$8.047,0
Leflunomida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$27,9	\$39,3	\$111,3	\$282,7	\$29,1
Metilprednisolona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$146,8	\$168,5	\$200,8	\$119,0	NA
Metotrexato	Inyectables de liberación convencional	mg	\$5.546,3	\$5.566,0	\$5.765,4	NA	\$5.906,1
Metotrexato	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$98,1	\$121,5	\$169,9	NA	\$111,8
Prednisolona	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$244,6	\$286,0	\$341,6	NA	NA

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

PA consolidado	Clasificación F.F. / V.A.	Unidad de medida	Precio inferior	Precio medio	Precio superior	PR*	VPUMNT**
Prednisolona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$6,4	\$7,1	\$8,8	NA	NA
Prednisona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$10,3	\$11,2	\$15,2	NA	NA
Rituximab	Inyectables de liberación convencional	mg	\$5.549,3	\$5.992,3	\$6.635,9	NA	\$7.926,6
Rituximab (biosimilar)	Inyectables de liberación convencional	mg	\$2.118,4	\$2.132,7	\$2.148,7	NA	\$7.926,6
Rituximab (innovador)	Inyectables de liberación convencional	mg	\$5.607,8	\$6.058,1	\$6.712,4	NA	\$7.926,6
Sulfasalazina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$0,5	\$0,5	\$0,6	NA	NA
Tocilizumab	Inyectables de liberación convencional/IV	mg	\$3.819,0	\$3.833,5	\$3.898,7	\$4.196,1	\$4.143,5
Tocilizumab	Inyectables de liberación convencional/SC	mg	\$3.818,5	\$3.831,2	\$3.839,9	\$4.196,1	\$4.143,5
Tofacitinib	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$5.611,6	\$6.246,4	\$7.367,9	\$9.753,1	\$7.501,0
Tofacitinib	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$4.992,7	\$5.717,4	\$8.369,6	NA	\$6.872,1
Upadacitinib	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$5.066,7	\$5.066,7	\$5.066,7	NA	NA

NA: no aplica, PA: principio activo, FF/VA: forma farmacéutica y vía de administración, PR: precio regulado, VPUMNT: valor promedio de acuerdo con la unidad de medida de la nota técnica. \*: Circular 12/2021. Base de datos de la CNPMDM. \*\*: Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir a Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar - EOC, en la vigencia 2021. Tabla 20. Resolución 586 de 2021

Fuente: elaboración propia.

En la Tabla 6-3 se presenta el costo del tratamiento farmacológico anual calculado a partir de las dosis reportadas en la en la sección 5.4. En preciso resaltar que el costo del tratamiento farmacológico incluye, además del costo del medicamento, el costo de administración para aquellos que se aplican de forma intravenosa y los costos de terapia complementaria (ácido fólico) en los casos que se tiene combinación con metotrexato. Adicionalmente, los costos del tratamiento farmacológico se presentan discriminado por la forma farmacéutica de metotrexato correspondiente a sólidas orales de liberación convencional normal (SOC) e inyectables de liberación convencional (INY).

**Tabla 6-3 Costo del tratamiento farmacológico anual**

Medicamento	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Abatacept intravenoso	\$38.911.927	\$42.036.227	\$42.589.543
Abatacept intravenoso +metotrexato (inyectable)	\$43.241.243	\$47.839.901	\$50.133.460
Abatacept intravenoso +metotrexato (sólidos normales)	\$38.991.625	\$42.167.595	\$42.783.789
Abatacept subcutáneo	\$29.306.313	\$29.751.868	\$30.417.036
Abatacept subcutáneo +metotrexato (inyectable)	\$33.635.628	\$35.555.542	\$37.960.954
Abatacept subcutáneo +metotrexato (sólidos normales)	\$29.386.010	\$29.883.236	\$30.611.282
Adalimumab	\$19.678.389	\$19.832.111	\$21.157.655
Adalimumab+metotrexato (inyectable)	\$24.007.704	\$25.635.785	\$28.701.573
Adalimumab+metotrexato (sólidos normales)	\$19.758.086	\$19.963.479	\$21.351.901
Adalimumab (biosimilar)	\$17.174.481	\$17.240.838	\$25.006.581
Adalimumab (biosimilar)+metotrexato (inyectable)	\$21.503.796	\$23.044.512	\$32.550.499
Adalimumab (biosimilar)+metotrexato (sólidos normales)	\$17.254.178	\$17.372.205	\$25.200.828
Adalimumab (innovador)	\$20.142.926	\$20.312.857	\$20.443.583
Adalimumab (innovador)+metotrexato (inyectable)	\$24.472.241	\$26.116.531	\$27.987.501
Adalimumab (innovador)+metotrexato (sólidos normales)	\$20.222.623	\$20.444.225	\$20.637.830
Azatioprina	\$322.905	\$362.646	\$744.186
Baricitinib	\$11.686.596	\$23.390.031	\$23.415.794
Baricitinib+metotrexato (inyectable)	\$16.015.911	\$29.193.705	\$30.959.712
Baricitinib+metotrexato (sólidos normales)	\$11.766.293	\$23.521.399	\$23.610.040
Betametasona	\$683.928	\$1.025.891	\$1.367.855
Ciclofosfamida	\$220.187	\$220.187	\$220.187
Ciclosporina	\$3.079.972	\$3.135.868	\$3.157.223
Cloroquina	\$22.990	\$47.180	\$49.295
Certolizumab pegol	\$27.509.077	\$29.943.293	\$30.488.252
Certolizumab pegol+metotrexato (inyectable)	\$31.838.392	\$35.746.967	\$38.032.170
Certolizumab pegol+metotrexato (sólidos normales)	\$27.588.774	\$30.074.661	\$30.682.498

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Medicamento	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Deflazacort	\$82.132	\$151.376	\$263.667
Dexametasona	\$2.847.326	\$4.393.757	\$6.166.144
Etanercept	\$26.623.711	\$28.702.111	\$39.696.214
Etanercept (innovador) + metotrexato (inyectable)	\$31.755.806	\$35.380.959	\$47.240.132
Etanercept (innovador) +metotrexato (sólidos normales)	\$27.506.188	\$29.708.653	\$39.890.461
Etanercept+metotrexato (inyectable)	\$30.953.026	\$34.505.784	\$47.240.132
Etanercept+metotrexato (sólidos normales)	\$26.703.408	\$28.833.478	\$39.890.461
Etanercept (biosimilar)	\$20.552.058	\$22.082.910	\$24.919.672
Etanercept (biosimilar)+metotrexato (inyectable)	\$24.881.374	\$27.886.584	\$32.463.590
Etanercept (biosimilar)+metotrexato (sólidos normales)	\$20.631.755	\$22.214.277	\$25.113.919
Etanercept (innovador)	\$27.426.491	\$29.577.286	\$39.696.214
Golimumab	\$30.345.061	\$32.996.363	\$33.767.479
Golimumab+metotrexato (inyectable)	\$34.674.376	\$38.800.037	\$41.311.397
Golimumab+metotrexato (sólidos normales)	\$30.424.758	\$33.127.731	\$33.961.726
Hidrocortisona	\$1.027.468	\$2.807.473	\$4.505.998
Hidroxicloroquina	\$141.070	\$298.215	\$376.680
Infliximab	\$12.076.538	\$13.313.790	\$15.976.344
Infliximab+metotrexato (inyectable)	\$16.405.853	\$19.117.464	\$23.520.261
Infliximab+metotrexato (sólidos normales)	\$12.156.235	\$13.445.158	\$16.170.590
Infliximab (biosimilar)	\$10.970.838	\$11.323.725	\$12.731.844
Infliximab (biosimilar)+metotrexato (inyectable)	\$15.300.153	\$17.127.399	\$20.275.762
Infliximab (biosimilar)+metotrexato (sólidos normales)	\$11.050.535	\$11.455.093	\$12.926.091
Infliximab (innovador)	\$14.050.545	\$16.866.654	\$21.768.748
Infliximab (innovador)+metotrexato (inyectable)	\$18.379.860	\$22.670.328	\$29.312.666
Infliximab (innovador)+metotrexato (sólidos normales)	\$14.130.242	\$16.998.022	\$21.962.994
Leflunomida + metotrexato (inyectable)	\$4.533.268	\$6.090.548	\$8.356.082
Leflunomida + metotrexato (sólidos normales)	\$283.650	\$418.242	\$1.006.410

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Medicamento	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Leflunomida	\$203.953	\$286.874	\$812.164
Metilprednisolona	\$260.677	\$347.569	\$434.461
metotrexato	\$909.926	\$1.228.726	\$1.586.758
metotrexato (inyectable)	\$4.326.123	\$5.788.599	\$7.495.038
metotrexato (sólidos normales)	\$76.505	\$116.293	\$145.366
Penicilamina	\$885.237	\$1.384.719	\$2.114.424
Prednisolona	\$6.443	\$17.953	\$35.412
Prednisona	\$9.396	\$25.488	\$55.510
Rituximab	\$16.647.861	\$20.972.977	\$26.543.670
Rituximab (biosimilar)	\$6.355.052	\$7.464.364	\$8.594.789
Rituximab (innovador)	\$16.823.263	\$21.203.181	\$26.849.541
Rituximab + metotrexato (inyectable)	\$20.977.176	\$26.776.651	\$34.087.587
Rituximab + metotrexato (sólidos normales)	\$16.727.558	\$21.104.345	\$26.737.916
Rituximab (biosimilar) +metotrexato (inyectable)	\$10.684.368	\$13.268.038	\$16.138.707
Rituximab (biosimilar) + metotrexato (sólidos normales)	\$6.434.750	\$7.595.731	\$8.789.035
Rituximab (innovador) +metotrexato (inyectable)	\$21.152.578	\$27.006.854	\$34.393.459
Rituximab (innovador) + metotrexato (sólidos normales)	\$16.902.960	\$21.334.548	\$27.043.787
Sulfazalina + Hidroxicloroquina + metotrexato (inyectable)	\$476.455	\$845.102	\$1.212.201
Sulfazalina + Hidroxicloroquina + metotrexato (sólidos normales)	\$476.455	\$845.102	\$1.212.201
Sulfasalazina	\$255.688	\$415.519	\$641.274
Tocilizumab	\$25.582.086	\$25.862.700	\$29.834.476
Tocilizumab+metotrexato (inyectable)	\$29.911.401	\$31.666.374	\$37.378.394
Tocilizumab+metotrexato (sólidos normales)	\$25.661.783	\$25.994.067	\$30.028.723
Tofacitinib	\$20.180.956	\$22.907.060	\$27.374.943
Tofacitinib+metotrexato (inyectable)	\$24.510.271	\$28.710.734	\$34.918.861
Tofacitinib+metotrexato (sólidos normales)	\$20.260.653	\$23.038.428	\$27.569.189
Upadacitinib	\$ 27.740.000	\$ 27.740.000	\$ 27.740.000

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Medicamento	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Upadacitinib+metotrexato (inyectable)	\$ 32.069.315	\$ 33.543.674	\$ 35.283.918
Upadacitinib+metotrexato (sólidos normales)	\$ 27.819.697	\$ 27.871.368	\$ 27.934.246

Fuente: elaboración propia.

### 6.1.3.2 Costos de los eventos en salud

En esta sección se presenta el costo total de los estados de salud y eventos adversos considerados en el modelo, los cuales fueron seleccionados en conjunto con los expertos clínicos. La estimación de los costos de los eventos en salud se realizó a partir de la construcción de un caso tipo, en donde se expuso el manejo clínico frecuente que debe llevar a cabo un paciente dependiendo del nivel de HAQ. Este nivel de HAQ se clasificó en cuatro clases funcionales las cuales se obtuvieron a partir del estudio de Hochberg et al (183). En la Tabla 6-4 se presenta los rangos de las cuatro clases funcionales.

**Tabla 6-4. Clases funcionales HAQ**

Clase funcional	Nivel de HAQ inferior	Nivel de HAQ superior
1	0	0,5976
2	0,5976	1,2958
3	1,2958	2,3308
4	2,3308	3

Fuente: elaboración propia a partir de Hochberg et al (183).

En la Tabla 6-5 se presenta el resumen de los costos asociados a las clases funcionales. El detalle de los rubros involucrados en el manejo del paciente de acuerdo con cada una de las clases funcionales está presentado en el anexo O.

**Tabla 6-5 Costos asociados a las clases funcionales**

Clase funcional	Costo inferior	Costo medio	Costo máximo
1	\$446.210	\$657.845	\$910.398
2	\$578.829	\$901.560	\$1.357.835
3	\$1.317.566	\$2.189.367	\$3.479.174
4	\$2.007.879	\$3.570.366	\$6.006.656

Fuente: elaboración propia a partir de las bases de datos de Suficiencia 2014-2019, SISMED 2021 y criterio de expertos clínicos.

En cuanto a los eventos adversos, en la Tabla 6-6 se presenta el resumen de los costos asociados al manejo de los eventos adversos de infecciones e Infarto Agudo de Miocardio (IAM). El detalle de los rubros involucrados en el manejo de cada uno de los eventos adversos presentados se relaciona en el anexo O.

**Tabla 6-6 Costos asociados a los eventos de adversos - infecciones**

Evento adverso	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Infección por CMV	\$3.005.111	\$3.399.044	\$4.278.927
Infección del tracto urinario 5 a 7 días	\$1.928.599	\$3.456.172	\$6.527.708
Infección: Herpes Zoster o Herpes Zoster cutáneo	\$32.468	\$47.686	\$54.608
Neumonía	\$ 10.029.715	\$ 16.440.002	\$ 28.810.547
Aspergillus (aspergilosis pulmonar invasiva)	\$14.686.935	\$23.074.418	\$41.987.198
Candidiasis Invasiva	\$13.442.897	\$22.609.388	\$43.908.170
Tuberculosis	\$8.369.059	\$11.210.098	\$14.041.920
<b>Total (promedio) infecciones oportunistas</b>	<b>\$ 7.356.398</b>	<b>\$ 11.462.401</b>	<b>\$ 19.944.154</b>
Infarto Agudo Miocardio	\$ 7.961.116	\$ 11.151.873	\$ 21.085.078
Infarto Agudo Miocardio (primer año)	\$ 2.515.255	\$ 2.923.135	\$ 5.099.863

Evento adverso	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Infarto Agudo Miocardio (segundo año)	\$ 1.063.859	\$ 1.242.758	\$ 1.584.188

Fuente: elaboración propia a partir de las bases de datos de Suficiencia 2014-2019, SISMED 2021 y criterio de expertos clínicos.

Por último, se incluyó en el modelo el costo de reemplazo articular. El cálculo de este costo es el resultado de la agrupación de diferentes CUPS con código 815. En la Tabla 6-7 se presenta el costo del reemplazo articular. El detalle de este costo se relaciona en el anexo O.

**Tabla 6-7 Costo reemplazo articular**

Procedimiento	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Reemplazo articular	\$ 967.551	\$ 1.378.933	\$ 7.172.910

Fuente: elaboración propia a partir de las bases de datos de Suficiencia 2014-2019, SISMED 2021 y criterio de expertos clínicos.

#### 6.1.4 Probabilidades

La información de probabilidades necesaria para la construcción modelo de microsimulación se definió a partir de análisis de la evidencia clínica sintetizada en la sección 4.2.

Se realizan tres análisis independientes cada uno de ellos proveniente de estudios y análisis de la evidencia clínica por separado. La primera evaluación se estableció en base a la información de Incerti et al. (184), con población *naïve* para tratamiento biológico. En la Tabla 6-8 se presentan las probabilidades de cada nivel de ACR por cada tratamiento, ajustada por ciclos semestrales. La segunda y tercera evaluación se desarrollan a partir de los estudios de Kremer (166) y Sooyun Lee (167). Las probabilidades obtenidas se muestran en la Tabla 6-9 y Tabla 6-10. Es importante aclarar que el análisis se hace de manera independiente ya que la evidencia clínica también pertenece a estudios independientes.

**Tabla 6-8. Probabilidad de cada intervalo de ACR por tratamiento para Incerti et al. (184)**

Tratamiento	Parámetros	Valor inferior	Valor medio	Valor superior	
1	CSFARME	ACR Menor a 20	0,69	0,71	0,72
		ACR entre 20 y 50	0,17	0,17	0,18
		ACR entre 50 y 70	0,08	0,08	0,09
		ACR Mayor a 70	0,04	0,04	0,04
2	ABTIV.MTX	ACR Menor a 20	0,28	0,36	0,45
		ACR entre 20 y 50	0,24	0,24	0,24
		ACR entre 50 y 70	0,17	0,2	0,22
		ACR Mayor a 70	0,14	0,2	0,27
3	ABTSC.MTX	ACR Menor a 20	0,24	0,37	0,51
		ACR entre 20 y 50	0,22	0,24	0,23
		ACR entre 50 y 70	0,15	0,19	0,23
		ACR Mayor a 70	0,11	0,2	0,31
4	ADA.MTX	ACR Menor a 20	0,33	0,41	0,51

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Tratamiento		Parámetros	Valor inferior	Valor medio	Valor superior
		ACR entre 20 y 50	0,23	0,24	0,24
		ACR entre 50 y 70	0,15	0,18	0,2
		ACR Mayor a 70	0,11	0,17	0,22
5	ADA	ACR Menor a 20	0,36	0,5	0,67
		ACR entre 20 y 50	0,19	0,23	0,25
		ACR entre 50 y 70	0,09	0,15	0,2
		ACR Mayor a 70	0,05	0,12	0,2
6	BCT	ACR Menor a 20	0,08	0,4	0,83
		ACR entre 20 y 50	0,11	0,21	0,13
		ACR entre 50 y 70	0,04	0,17	0,2
		ACR Mayor a 70	0,02	0,22	0,59
7	BCT.MTX	ACR Menor a 20	0,24	0,45	0,66
		ACR entre 20 y 50	0,19	0,23	0,23
		ACR entre 50 y 70	0,1	0,17	0,23
		ACR Mayor a 70	0,06	0,15	0,31
8	CZP	ACR Menor a 20	0,17	0,42	0,71
		ACR entre 20 y 50	0,17	0,23	0,2
		ACR entre 50 y 70	0,08	0,17	0,23
		ACR Mayor a 70	0,04	0,18	0,41
9	CZP.MTX	ACR Menor a 20	0,18	0,26	0,36
		ACR entre 20 y 50	0,21	0,23	0,25
		ACR entre 50 y 70	0,2	0,22	0,23
		ACR Mayor a 70	0,2	0,29	0,39
10	ETN	ACR Menor a 20	0,29	0,4	0,51
		ACR entre 20 y 50	0,24	0,24	0,24
		ACR entre 50 y 70	0,15	0,18	0,21
		ACR Mayor a 70	0,11	0,17	0,26
11	ETN.MTX	ACR Menor a 20	0,31	0,42	0,53
		ACR entre 20 y 50	0,23	0,24	0,24
		ACR entre 50 y 70	0,14	0,18	0,21
		ACR Mayor a 70	0,1	0,17	0,24
12	GOL.MTX	ACR Menor a 20	0,26	0,39	0,52
		ACR entre 20 y 50	0,23	0,24	0,23
		ACR entre 50 y 70	0,15	0,19	0,22
		ACR Mayor a 70	0,11	0,19	0,29
13	IFX.MTX	ACR Menor a 20	0,3	0,42	0,52
		ACR entre 20 y 50	0,23	0,24	0,24
		ACR entre 50 y 70	0,15	0,18	0,21
		ACR Mayor a 70	0,11	0,17	0,25
14	RTX	ACR Menor a 20	0,29	0,51	0,72
		ACR entre 20 y 50	0,16	0,22	0,24
		ACR entre 50 y 70	0,08	0,15	0,22
		ACR Mayor a 70	0,04	0,12	0,26
15	SSZ.HCQ.MTX	ACR Menor a 20	0,25	0,48	0,72
		ACR entre 20 y 50	0,17	0,23	0,23
		ACR entre 50 y 70	0,08	0,16	0,23
		ACR Mayor a 70	0,04	0,14	0,3
16	TCZ	ACR Menor a 20	0,2	0,32	0,45
		ACR entre 20 y 50	0,21	0,24	0,24
		ACR entre 50 y 70	0,17	0,21	0,23
		ACR Mayor a 70	0,14	0,24	0,36
17	TCZ.MTX	ACR Menor a 20	0,24	0,33	0,44
		ACR entre 20 y 50	0,23	0,24	0,24
		ACR entre 50 y 70	0,17	0,2	0,22
		ACR Mayor a 70	0,15	0,22	0,31
18	TOF.MTX	ACR Menor a 20	0,3	0,41	0,55
		ACR entre 20 y 50	0,22	0,24	0,24
		ACR entre 50 y 70	0,14	0,18	0,21
		ACR Mayor a 70	0,09	0,17	0,25
19	TOF	ACR Menor a 20	0,32	0,5	0,67

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Tratamiento		Parámetros	Valor inferior	Valor medio	Valor superior
		ACR entre 20 y 50	0,19	0,23	0,24
		ACR entre 50 y 70	0,09	0,15	0,21
		ACR Mayor a 70	0,05	0,12	0,24
20	UPA.MTX	ACR Menor a 20	0,24	0,43	0,63
		ACR entre 20 y 50	0,2	0,23	0,22
		ACR entre 50 y 70	0,11	0,17	0,23
		ACR Mayor a 70	0,06	0,16	0,31
21	RTX.MTX	ACR Menor a 20	0,3	0,44	0,58
		ACR entre 20 y 50	0,22	0,24	0,24
		ACR entre 50 y 70	0,13	0,17	0,21
		ACR Mayor a 70	0,08	0,15	0,25

adalimumab (ADA), baricitinib (BCT), certolizumab pegol (CZP), Etanercept (ETN), tocilizumab (TCZ), tofacitinib (TOF), abatacept intravenoso +metotrexato (ABTIV.MTX), abatacept subcutáneo +metotrexato (ABTSC.MTX), adalimumab+metotrexato (ADA.MTX), Baricitinib+metotrexato (BCT.MTX), certolizumab pegol+metotrexato (CZP.MTX), etanercept+metotrexato (ETN.MTX), golimumab+metotrexato (GOL.MTX), infliximab+metotrexato (IFX.MTX), rituximab+metotrexato(RTX.MTX.), rituximab(RTX.), sulfazalina + hidroxycloquina + metotrexato (SSZ.HCQ.MTX), tocilizumab+metotrexato (TCZ.MTX), tofacitinib+metotrexato (TOF.MTX), upadacitinib+metotrexato(UPA.MTX) y csFARME : (leflunomida, metotrexato).

Fuente: elaboración propia a partir de Incerti et al (165).

**Tabla 6-9. Probabilidad de cada intervalo de ACR por tratamiento Kremer (166)**

Tratamiento		Parámetros	Valor inferior	Valor medio	Valor superior
1	MTX.LEF	ACR Menor a 20	0,176	0,176	0,176
		ACR entre 20 y 50	0,462	0,462	0,462
		ACR entre 50 y 70	0,262	0,262	0,262
		ACR Mayor a 70	0,1	0,1	0,1
2	MTX.PBO	ACR Menor a 20	0,722	0,722	0,722
		ACR entre 20 y 50	0,195	0,195	0,195
		ACR entre 50 y 70	0,06	0,06	0,06
		ACR Mayor a 70	0,023	0,023	0,023

Metotrexato más leflunomida (MTX.LEF) y metotrexato más placebo (MTX.PBO).

Fuente: elaboración propia a partir de Kremer (166)

**Tabla 6-10. Probabilidad de cada intervalo de ACR por tratamiento para Sooyun Lee (167)**

Tratamiento		Parámetros	Valor inferior	Valor medio	Valor superior
1	RTX	ACR Menor a 20	0,27	0,27	0,27
		ACR entre 20 y 50	0,3	0,3	0,3
		ACR entre 50 y 70	0,21	0,21	0,21
		ACR Mayor a 70	0,25	0,25	0,25
2	BIOS	ACR Menor a 20	0,26	0,26	0,26
		ACR entre 20 y 50	0,28	0,28	0,28
		ACR entre 50 y 70	0,21	0,21	0,21
		ACR Mayor a 70	0,22	0,22	0,22

Rituximab (RTX) y Biosimilar – CT-P10 Y GP 2013<sup>20</sup> (BIOS).

Fuente: elaboración propia a partir de Sooyun Lee (167).

En cuanto a la probabilidad de ocurrencia del reemplazo articular, esta se obtuvo a partir del estudio de Wolfe et al (169). Para ello, se buscó la curva de supervivencia global discriminada por el nivel de HAQ. Con la información disponible, se usaron las curvas de supervivencia Kaplan Meier (KM) presentadas en los estudios, para la estimación de las probabilidades de reemplazo articular. El método empleado realiza un ajuste de modelos paramétricos a los datos individuales de los pacientes (IPD: *individual patient data*, por sus siglas en inglés) empleados para crear las curvas KM, reportados ampliamente en la literatura (185). Siguiendo la solución planteada por Guyot et al.(186) se realiza el siguiente procedimiento:

1. **Extracción de las coordenadas de las curvas KM publicadas:** este paso consiste en extraer los datos de supervivencia con sus respectivos tiempos. Para este fin, se utiliza el programa *WebPlotDigitizer*.
2. **Revisión de los datos en términos de exactitud:** en este paso se garantiza que los datos de supervivencia decrecen en el tiempo y están expresados en proporciones en vez de porcentajes.
3. **Reconstrucción de los datos IPD:** a partir del uso de los datos de supervivencia digitalizados y los números de pacientes a riesgo, que son el insumo, e implementando el algoritmo de Guyot et al.(186), que es la solución por métodos numéricos de las inversas de las ecuaciones KM, se reconstruyen los IPD. Sin embargo, dada la imposibilidad de tener el número de pacientes de riesgo se asumieron como pacientes de riesgo iniciales 1600, pues el número de pacientes dentro del estudio de Wolfe et al (169).
4. **Ajuste de distribuciones paramétricas a los IPD:** con base en los valores del Criterio de Información de Akaike (AIC) y el Criterio de Información Bayesiano (BIC), se elige la distribución que mejor se ajusta a los datos tiempo-evento. En caso de que se presente igualdad entre estos valores, se observa el Criterio de información de Hannan-Quinn (HQC), para la elección. Las distribuciones consideradas para testeo son log-normal, log-logística, exponencial, Weibull y Gamma.
5. **Cálculo de las probabilidades de reemplazo articular:** las probabilidades de reemplazo articular se calculan a partir de las curvas parametrizadas.

---

<sup>20</sup> CT-P10 corresponde al nombre comercial Truxima® de Celltrion healthcare co., ltd. (exp. 20128733).  
GP2013 corresponde al nombre comercial Rixathon® de Sandoz gmbh; (exp. 20145203)

Con base en la metodología planteada anteriormente, en la Tabla 6-11 se detallan los resultados obtenidos de la parametrización de las curvas.

**Tabla 6-11. Distribuciones de probabilidad para las curvas hasta el evento (reemplazo articular)**

Intervalo del HAQ	Distribución ajustada	Bondad de ajuste
OS para HAQ entre 0 y 1	<b>Gamma (<math>\alpha, \lambda</math>)</b> $\alpha = 0,563176$ (0,471270–0,673006) $\lambda = 0,000722$ (0,000281–0,001852)	AIC: 1236,37 BIC: 1247,13 HQC: 21277,39
OS para HAQ entre 1 y 2	<b>Exponencial (<math>\lambda</math>)</b> $\lambda = 0,0180$ (0,0159–0,0202)	AIC: 2692,53 BIC: 2697,90 HQC: 12304,98
OS para HAQ entre 2 y 3	<b>Gamma (<math>\mu, \sigma^2</math>)</b> $\alpha = 0,56824$ (0,51942–0,62165) $\lambda = 0,01011$ (0,00775–0,01318)	AIC: 1210,38 BIC: 1221,14 HQC: 22949,58

Fuente: elaboración propia a partir de las curvas reportadas en Wolfe et al (169).

Ahora bien, para simular las condiciones iniciales de los pacientes se toma como principal fuente de información la reportada por la CAC (115). En la Tabla 6-12 se reportan las probabilidades con los que se simularon las condiciones iniciales. Para la edad se seleccionó según las probabilidades el rango de probabilidades y dentro de cada rango se seleccionó una edad puntual siguiendo una distribución uniforme.

**Tabla 6-12. Probabilidades para las condiciones iniciales de los pacientes**

Parámetros	Subdivisión	Valor	Fuente
Proporción de pacientes por rango de edad	Edad 18 - 19	0,03	CAC (115).
	Edad 20 - 24	0,54	
	Edad 25 - 29	1,29	
	Edad 30 - 34	2,47	
	Edad 35 - 39	4,32	
	Edad 40 - 44	6,16	
	Edad 45 - 49	8,35	
	Edad 50 - 54	11,98	
	Edad 55 - 59	15,25	
	Edad 60 - 64	15,25	
	Edad 65 - 69	13,04	
	Edad 70 - 74	9,61	
	Edad 75 - 79	6,1	
	Edad 80 o más	5,61	
Proporción de hombres	Proporción de hombres	0,16	CAC (115).
Dolor (VASpain)	Media Dolor	61,65	Incerti et al (165)
	Desviación Estándar Dolor	19,1	
HAQ	Media HAQ inicial	1,39	CAC (115).
	Desviación Estándar HAQ inicial	0,59	

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes presentadas.

Para la simulación de dolor a partir del HAQ, se siguió también a Incerti et al (165) que asume una distribución normal condicionada:

$$pain|haq = h \sim N\left(\mu_{pain} + \rho \frac{\sigma_{pain}}{\sigma_{haq}}(h - \mu_{haq}), \sigma_{pain}^2(1 - \rho^2)\right)$$

Donde  $\rho = 0,52$ .

Finalmente, para calcular la probabilidad de muerte en relación con el cambio en el HAQ, se siguió el algoritmo presentado por Incerti et al (165):

$$\begin{aligned} Prob_{muerte_{1año}} &= 1/(1 + e^{-\ln(Prob_{general})+Log_{om}*HAQ}) \\ rm &= -\ln(1 - Prob_{muerte_{1año}}) \\ rm_{hr} &= rm * e^{\log_{10} hr*\Delta HAQ} \\ Prob_{muerte_{6m}} &= 1 - e^{-rm_{hr}*\frac{1}{2}} \end{aligned}$$

Donde  $Log_{om}$  es el logaritmo de la probabilidad de mortalidad,  $hr$  el hazard ratio,  $\Delta HAQ$  la diferencia entre del índice HAQ entre el ciclo presente y el anterior, y  $Prob_{muerte_{6m}}$  como la probabilidad de muerte ajustada a 6 meses.

### 6.1.5 Desenlaces y valoración

A partir de los hallazgos de la revisión de literatura de evaluaciones económicas de artritis reumatoide se encontró que para determinar los AVAC se han estimado algoritmos en donde la calidad de vida se encuentra en función del HAQ (187). Por lo anterior, varios estudios han estimado estadísticamente la calidad de vida mapeando las puntuaciones del HAQ en el EQ-5D (188–192).

En general, estos algoritmos son modelos de regresión lineal simple (193). Algunos, estudios sólo consideran HAQ como covariable (193–195). Por ejemplo, el modelo de Artritis Reumatoide de Birmingham (BRAM) estimó una regresión de la calidad de vida en función del HAQ<sup>21</sup> (193). Sin embargo, podría ser deseable incluir características propias del paciente y de aspectos de la salud no capturados en el HAQ en donde este enfoque pueda permitir una visión más realista de la ecuación de calidad de vida (193). Por esta razón, otros modelos han incluido variables adicionales al HAQ.

Algunos estudios han incluido la edad (188,191,196), el sexo (188,190,192,196) y otras medidas clínicas como el dolor (197), la duración de la actividad (190) o la duración de la enfermedad (188,196). La mayoría considera solo una relación lineal entre HAQ y la utilidad. Sin embargo, Malotki et al. (198), Barton et al (193) y Lee et al (196) incluyeron un término cuadrático para HAQ haciendo que la relación con el cuestionario EQ-5D no sea lineal. Este término ha sido una variable significativa y aumentó el R2 del modelo de regresión lineal (196).

En Hernández et al (197) estimaron cuatro modelos. El primer modelo, corresponde a una regresión lineal estándar con coeficientes aleatorios con el fin de reflejar el hecho de que cada paciente proporciona valores en varios momentos puntos

<sup>21</sup> Esta escala va de 0 (mejor) a 3 (peor) en unidades de 0,125 (193,197).

durante el estudio. El segundo, corresponde a un modelo Tobit con efectos aleatorios. El tercer modelo, contiene una variable dependiente limitada ajustada por efectos aleatorios. Y el cuarto, corresponde a un modelo mezclado con una variable dependiente limitada ajustada por efectos aleatorios. En cada uno de estos modelos las variables que se usaron fueron  $HAQ, HAQ^2, edad, edad^2, sexo$  y  $dolor$ .

En cuanto a los resultados, Hernández et al (197) encontraron una asociación positiva entre el cuestionario EQ-5D y la edad, condicionado al HAQ. Esto es consistente con la literatura (188,191). Adicional, los autores encontraron que la inclusión del dolor medido en un VAS mejoró los modelos (197).

Una vez descrito lo anterior, la ecuación que se usó para el modelo fue obtenida del estudio de Hernández et al (197) y es la siguiente:

$$EQ - 5D = 0,941 - 0,084 * HAQ - 0,045 * HAQ^2 - 0,478 * \frac{VAS_{Spain}}{100} + 0,019 \\ * \frac{Edad - 54,32}{10} + 0,005 * \left( \frac{Edad - 54,32}{10} \right)^2 - 0,046 * genero + 0,028 \\ + 0,010$$

### 6.1.6 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

El principal resultado de la evaluación económica es la diferencia en términos de beneficios en salud y costos en la comparación entre dos o más tecnologías en salud. Con una relación de no dominancia, es decir, un escenario en donde la nueva tecnología en comparación con la actual no genera ahorros en términos de costos y ganancias en beneficios en salud, se calcula la Razón Incremental de Costo-efectividad (RICE) y se compara con un umbral de costo-efectividad ( $\lambda$ ). En este escenario, una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la  $RICE < \lambda$  (114).

De acuerdo con los lineamientos del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (114), se usará la estimación del umbral de costo-efectividad. En Colombia, se realizó una estimación del umbral de costo-efectividad (UCE) “Estimación de los umbrales de coste-efectividad en un sistema de gestión sanitaria: experiencias de Colombia” realizado por el IETS en donde se estableció que el umbral estimado corresponde al 86% del Producto Interno Bruto (PIB) per cápita (pc) para los AVAC y 74,5% del PIB pc para los AVG (199). Como análisis adicionales, se comparara dicho umbral del caso base con 1 PIB pc y 3 PIB pc (114). Para el año 2021 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$19.910.146, lo que implica que el 87% del PIB per cápita corresponda a \$17.122.725,56 y tres PIB per cápita \$59.730.438 (200).

Por su parte, el marco del beneficio monetario neto (BMN) permite reordenar la regla de decisión de costo-efectividad utilizando el valor umbral, cuando se tiene más de dos alternativas de evaluación, de la siguiente manera:  $BMN = \lambda \times total\ de\ AVAC - costos\ totales$ . La regla de decisión se convierte entonces en la

maximización el BMN: la estrategia con el mayor BMN medio es la opción más costo-efectiva.

Además de los resultados del caso base, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos. El análisis determinístico cuantifica el efecto de los insumos y parámetros, al cambiar su valor medio por sus respectivos valores mínimos y máximos. Este cambio se da uno a la vez, lo que permite identificar las variables de mayor impacto en las medidas de evaluación económica. Este análisis se ilustra en el gráfico de tornado. Por otro lado, teniendo bajo supuesto que existe un estado natural del comportamiento de los fenómenos analizados en el modelo y a través de la información se obtiene un acercamiento de esos comportamientos que siguen una distribución específica, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico para poder evaluar la incertidumbre de los parámetros.

## 6.2 Resultados

### 6.2.1 Caso base

Los resultados de la simulación del modelo que se derivan de la comparación de Inceri et al. (184) se presentan en la Tabla 6-13. En esta tabla se muestra el promedio de los AVAC de los pacientes y el promedio del costo total (entre paréntesis se presenta la desviación estándar). Estos datos también se ilustran en el **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** Estos resultados muestran que csFARME y SSZ + HCQ + MTX son los esquemas con menores costos, mientras que UPA+MTX y ABT IV + MTX tienen mayores costos. En cuanto a los AVAC, CZP+MTX y TCZ tienen mejores resultados, a su vez son esquemas con más ciclos de duración. Por el contrario, RTX y CSFARME son las intervenciones con menores AVAC asociados.

**Tabla 6-13. Resultados del caso base**

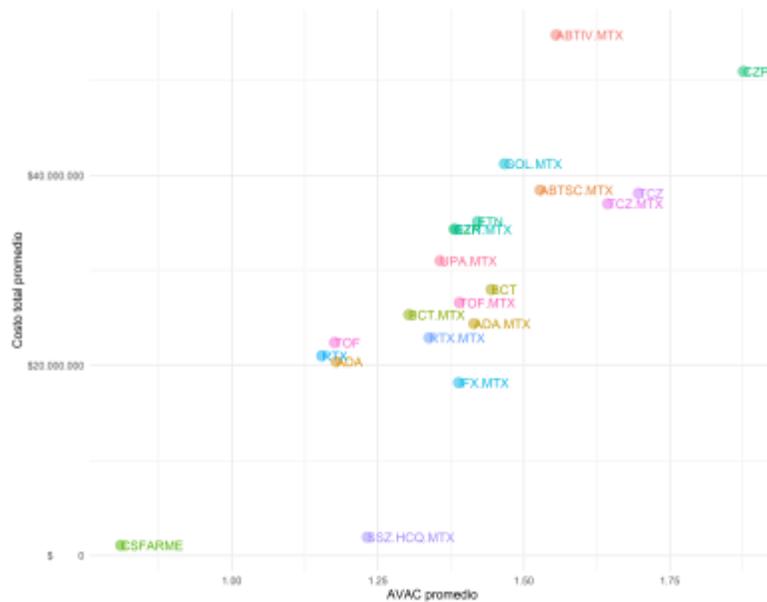
Tratamiento	AVAC promedio	AVAC desviación estándar	Costo total promedio	Costo total desviación estándar
CZP.MTX	1,88	1,15	\$ 50.952.128	\$ 36.715.297
TCZ	1,7	1,1	\$ 38.101.717	\$ 27.014.846
TCZ.MTX	1,64	1,09	\$ 37.001.049	\$ 25.650.123
ABTIV.MTX	1,56	1,06	\$ 54.786.733	\$ 38.377.191
ABTSC.MTX	1,53	1,06	\$ 38.447.468	\$ 26.609.749
GOL.MTX	1,47	1,03	\$ 41.213.543	\$ 28.689.730
BCT	1,44	1,02	\$ 27.977.753	\$ 18.871.392
ETN	1,42	1	\$ 35.132.450	\$ 23.719.330
ADA.MTX	1,41	1,01	\$ 24.381.394	\$ 16.326.178
IFX.MTX	1,39	0,99	\$ 18.169.428	\$ 12.188.533
TOF.MTX	1,39	0,99	\$ 26.598.258	\$ 17.714.747
CZP	1,38	0,99	\$ 34.337.175	\$ 22.966.414
ETN.MTX	1,38	0,99	\$ 34.298.904	\$ 22.913.052
UPA.MTX	1,36	0,98	\$ 31.016.903	\$ 20.546.109

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Tratamiento	AVAC promedio	AVAC desviación estándar	Costo total promedio	Costo total desviación estándar
RTX.MTX	1,34	0,97	\$ 22.898.346	\$ 8.935.668
BCT.MTX	1,3	0,95	\$ 25.326.154	\$ 16.670.669
SSZ.HCQ.MTX	1,23	0,91	\$ 1.907.709	\$ 1.092.532
ADA	1,18	0,88	\$ 20.381.632	\$ 12.881.505
TOF	1,18	0,86	\$ 22.399.671	\$ 14.103.389
RTX	1,15	0,86	\$ 21.004.931	\$ 7.369.747
CSFARME	0,81	0,58	\$ 1.047.543	\$ 551.917

\* csFARME: Leflunomida, Metotrexato  
Fuente: elaboración propia.

**Figura 6-2. Plano de costo efectividad**



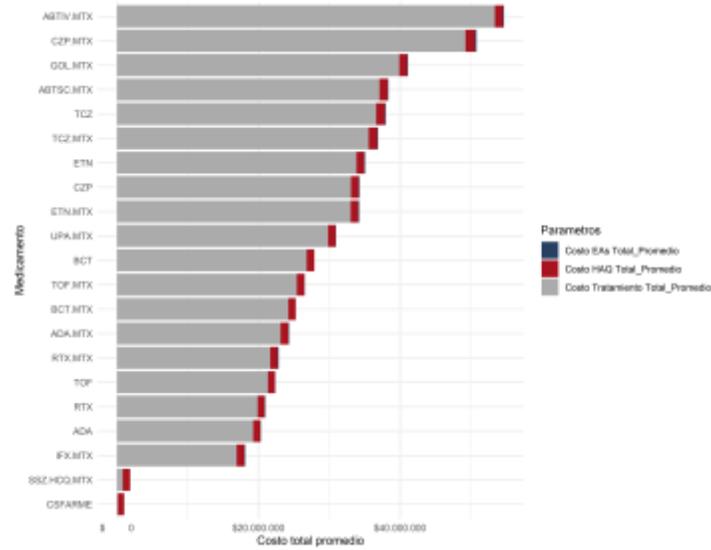
Fuente: elaboración propia.

En el Figura 6-3., se observa la composición del costo total estimado en el modelo, el cual agrega el costo del tratamiento, el costo por manejo de eventos adversos y el costo por HAQ. El gráfico evidencia que la mayor parte de los costos estimados está explicada por el costo del tratamiento.

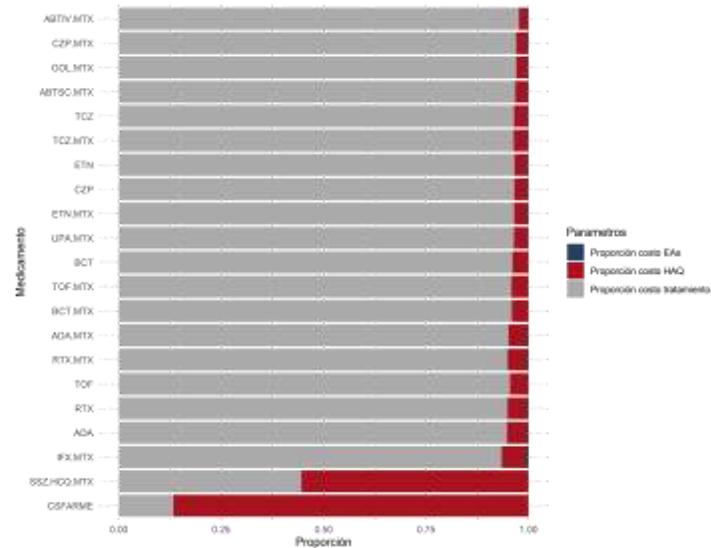
**Figura 6-3. Composición costo total**

*Costo total por componente*

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide



**Proporción de los componentes del costo total**



Fuente: elaboración propia.

La Tabla 6-14 muestra los BMN para cada tratamiento, usando como UCE el estimado por Colombia (199). Estos resultados permiten tener una posición de acuerdo con la razón de costo utilidad, donde se ubica en la primera posición el esquema *SSZ+HCQ+MTX* al ser la alternativa con mayor BMN y, en segundo lugar, se ubica *csFARME*. Algunas terapias biológicas tienen BMN positivos tales como *IFX+MTX* y *RTX+MTX*. Sin embargo, las otras intervenciones con medicamentos biológicos tienen BMN negativos explicado principalmente porque, a pesar de tener mayores beneficios en salud, los costos totales superan la disponibilidad a pagar.

**Tabla 6-14. Beneficio Monetario Neto**

Tratamiento	BMN	Posición
SSZ.HCQ.MTX	\$ 19.187.310	1
CSFARME	\$ 12.823.397	2
IFX.MTX	\$ 5.605.688	3
RTX.MTX	\$ 9.415	4
ADA.MTX	-\$ 162.404	5
ADA	-\$ 193.380	6
RTX	-\$ 1.242.791	7
TOF	-\$ 2.262.353	8
TOF.MTX	-\$ 2.801.954	9
BCT.MTX	-\$ 3.009.179	10
BCT	-\$ 3.251.330	11
UPA.MTX	-\$ 7.780.933	12
TCZ.MTX	-\$ 8.856.992	13
TCZ	-\$ 9.060.253	14
ETN.MTX	-\$ 10.608.455	15
CZP	-\$ 10.691.634	16
ETN	-\$ 10.799.136	17
ABTSC.MTX	-\$ 12.286.582	18
GOL.MTX	-\$ 16.095.080	19
CZP.MTX	-\$ 18.826.709	20
ABTIV.MTX	-\$ 28.153.750	21

\* CS FARME: Leflunomida, Metotrexato  
Fuente: elaboración propia.

De igual manera, en la Tabla 6-15 panel (A) se presentan los resultados del caso base de la comparación entre metotrexato en combinación con leflunomida versus metotrexato más placebo. Se observa que MTX + LEF es la alternativa con mayor AVAC y mayor costo total, esto va en línea con que es la alternativa con una proporción menor de pacientes que alcanzan un ACR>20 y, por ende, con pacientes que duran más ciclos dentro del modelo. Al igual que en los resultados anteriores, el costo de tratamiento es el rubro de mayor proporción en el costo total simulado para cada alternativa. Los costos de los eventos adversos comparten una misma proporción dado que se asume que ambas alternativas tienen el mismo perfil de seguridad.

**Tabla 6-15. Resultados del caso base de Kremer (166)**

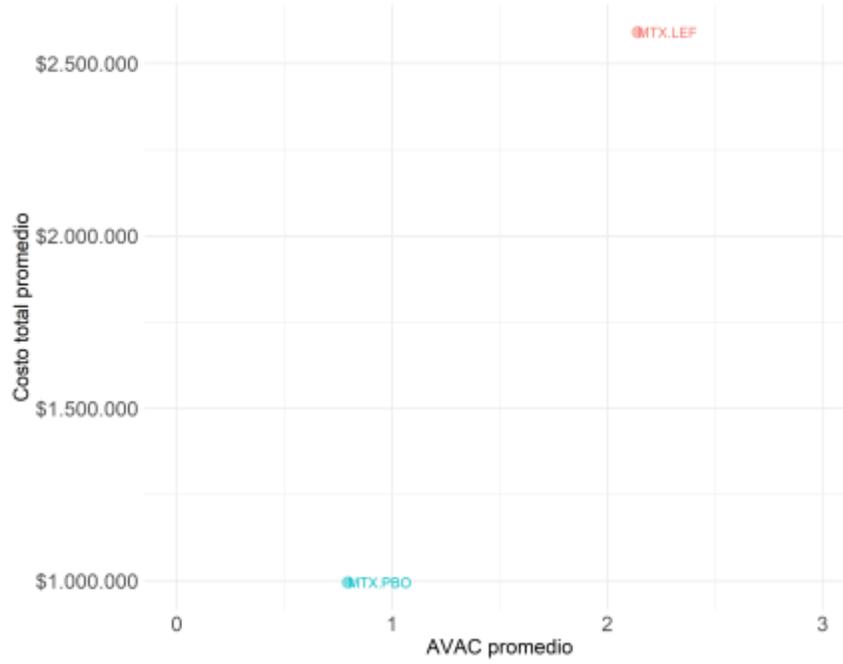
(A)

Tratamiento	AVAC promedio	AVAC desviación estándar	Costo total promedio	Costo total desviación estándar
-------------	---------------	--------------------------	----------------------	---------------------------------

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

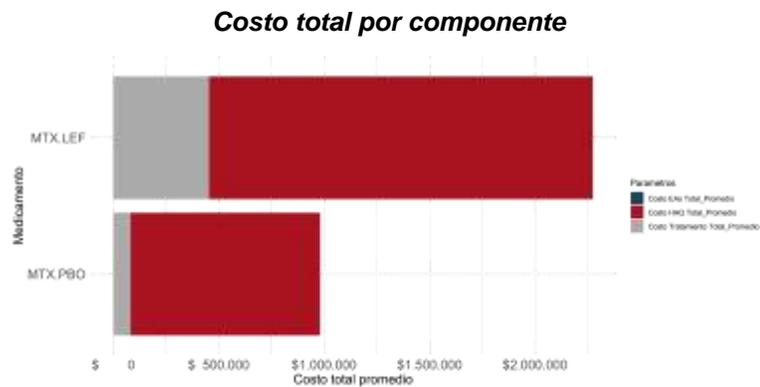
MTX.LEF	2,14	1,14	\$ 2.590.528	\$ 2.050.593
MTX.PBO	0,8	0,57	\$ 995.798	\$ 549.131

(B)



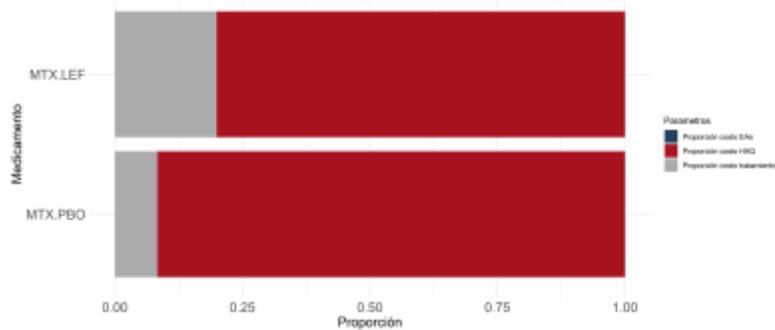
Fuente: elaboración propia.

Figura 6-4. Composición costo total de Kremer (166)



**Proporción de los componentes del costo total**

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide



Fuente: elaboración propia

Para evaluar la relación costo beneficio se calcula, entonces, el BMN como se ve en la Tabla 6-16, donde se observa que MTX + LEF tiene mayores beneficios en salud y por lo tanto es la alternativa costo efectiva en esta comparación.

**Tabla 6-16. Beneficios Monetario Neto de Kremer (166)**

Tratamiento	BMN	Posición
MTX.LEF	\$34.081.121	1
MTX.PBO	\$12.625.515	2

Fuente: elaboración propia.

Finalmente, los resultados de la comparación de rituximab versus su biosimilar con la evidencia de Sooyun Lee (167) se muestran en la Tabla 6-17. Si bien la diferencia en términos de desenlaces en salud es muy pequeña, los costos totales del biosimilar representan cerca del 40% del costo total de RTX. Esta diferencia en costos explica porque el BMN del biosimilar es aproximadamente 2,6 veces mayor que el BMN de RTX (Ver Tabla 6-8).

El comportamiento de la composición de los costos es similar a la comparación anterior, como se puede ver en el Figura 6-4. Composición costo total de Kremer (166) ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..

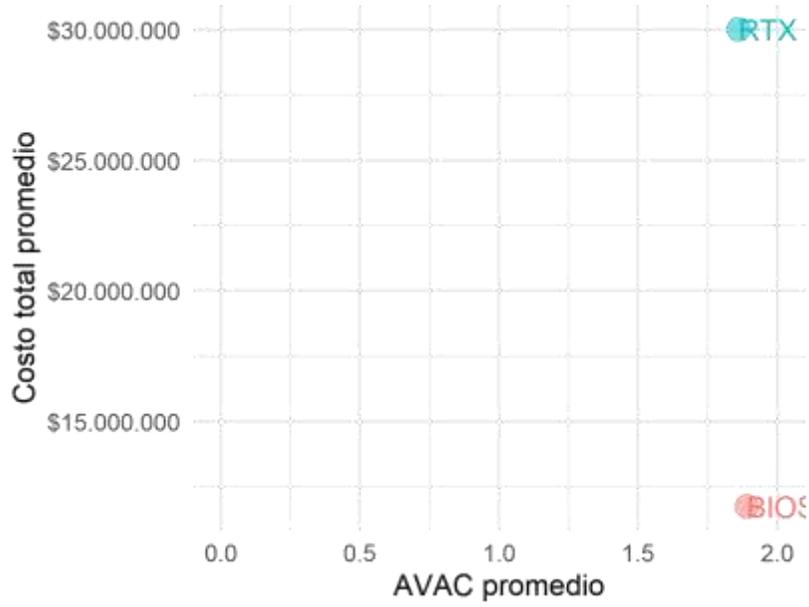
**Tabla 6-17. Resultados del caso base Sooyun Lee (167)**

(A)

Tratamiento	AVAC promedio	AVAC desviación estándar	Costo total promedio	Costo total desviación estándar
BIOS	1,89	1,14	\$ 11.740.903	\$ 6.066.349
RTX	1,86	1,14	\$ 30.032.448	\$ 14.577.350

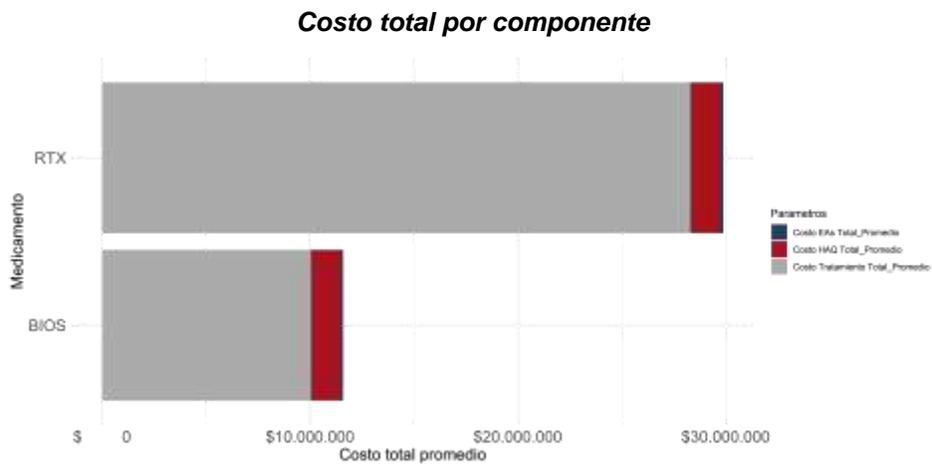
(B)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

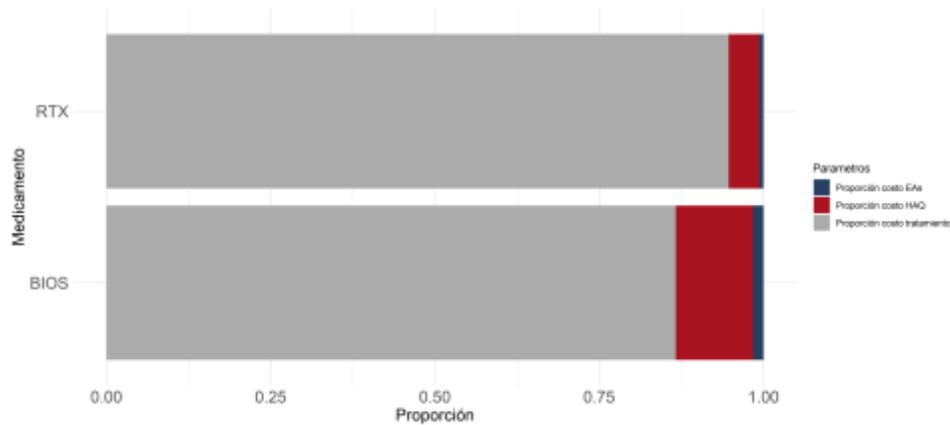


Fuente: elaboración propia.

**Figura 6-5. Composición costo total de Sooyun Lee (167)**



**Proporción de los componentes del costo total**



Fuente: elaboración propia.

**Tabla 6-18. Beneficios Monetario Neto de Sooyun Lee (167)**

Tratamiento	BMN	Posición
BIOS	\$20.615.308	1
RTX	\$1.834.671	2

Fuente: elaboración propia.

### 6.2.2 Análisis de sensibilidad

#### **Análisis de sensibilidad determinístico**

Para la comparación de Incerti et al. (184), el **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** muestra el gráfico de tornado que resulta de realizar el análisis de sensibilidad univariado teniendo como medida el BMN para las alternativas SSZ+HCQ + MTX (la alternativa con mayor BMN) y CZP+MTX (la alternativa con mejores desenlaces en salud). Para ambas alternativas se observa que los rangos de la probabilidad de alcanzar un ACR<20, la tasa de descuento y el costo asociado a CZP son las variables que generan más cambios en el valor medio del BMN.

Siguiendo con el análisis de sensibilidad de la comparación entre MTX.LEF y MTX.PBO, el panel (A) y panel (B) del **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** muestran que la probabilidad de tener un ACR<20 y la tasa de descuento son las variables que más impacto tienen en la variación del BMN para ambas alternativas. Este comportamiento también se repite en el análisis de sensibilidad determinístico de la comparación entre RTX y su biosimilar presentado en el Figura 6-8. .

#### **Análisis de sensibilidad probabilístico**

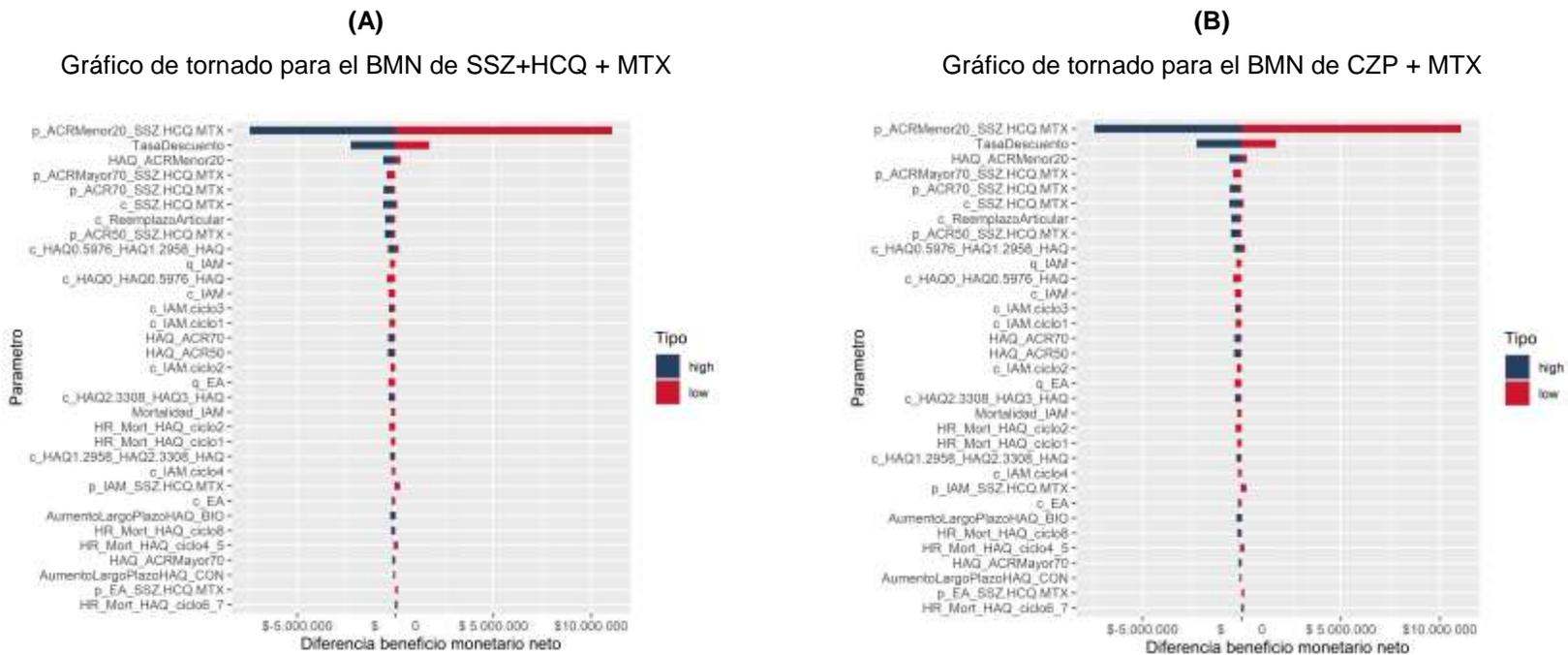
Para el análisis de sensibilidad probabilístico se construyen los gráficos de dispersión y las curvas de aceptabilidad a pagar. En las comparaciones obtenidas de la evidencia Incerti et al. (184) se observa que aun teniendo en cuenta la

dispersión de los parámetros, los costos estimados para SSZ+HCQ+MTX y csFARME se distancian de las demás alternativas. Así mismo, cuando el umbral de costo efectividad es cero, el grupo de csFARME es la alternativa con mayor BMN. Sin embargo, en la medida que el umbral aumenta, para SSZ+HCQ+MTX se incrementa la probabilidad de ser una alternativa costo efectiva. Lo anterior, se mantiene para el UCE, 1PIB y 3 PIB (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

En el **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se muestra los resultados de la comparación entre MTX.LEF y MTX.PBO. En el gráfico de dispersión se observa que aún con distintos puntos de los parámetros se mantiene la diferencia en costos y AVAC en ambas alternativas. Por otro lado, a partir de una disposición a pagar de \$3.000.000 MTX.LEF es la alternativa con mayor probabilidad de ser costo-efectiva.

Finalmente, en el **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** panel (A) se muestra que a diferencia principal al evaluar los distintos valores de los parámetros está en los costos. Esto se observa también en el panel (B) de la misma gráfica que al ser el biosimilar la alternativa dominante, esta alternativa tendrá mayores BMN en salud independientemente del umbral de costo efectividad que se considere.

**Figura 6-6. Análisis de sensibilidad determinístico Incerti et al. (184)**

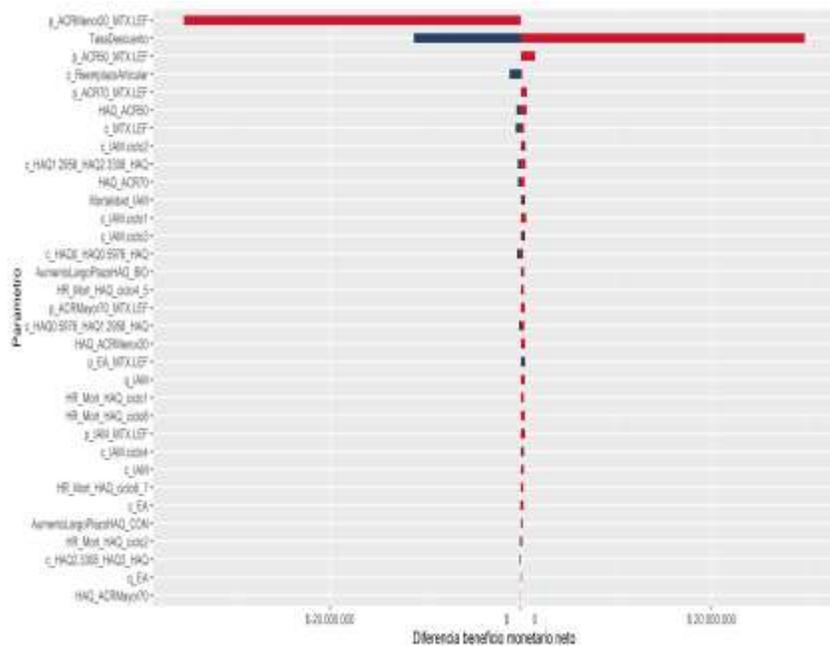


Fuente: elaboración propia.

**Figura 6-7. Análisis de sensibilidad determinístico Kremer (166)**

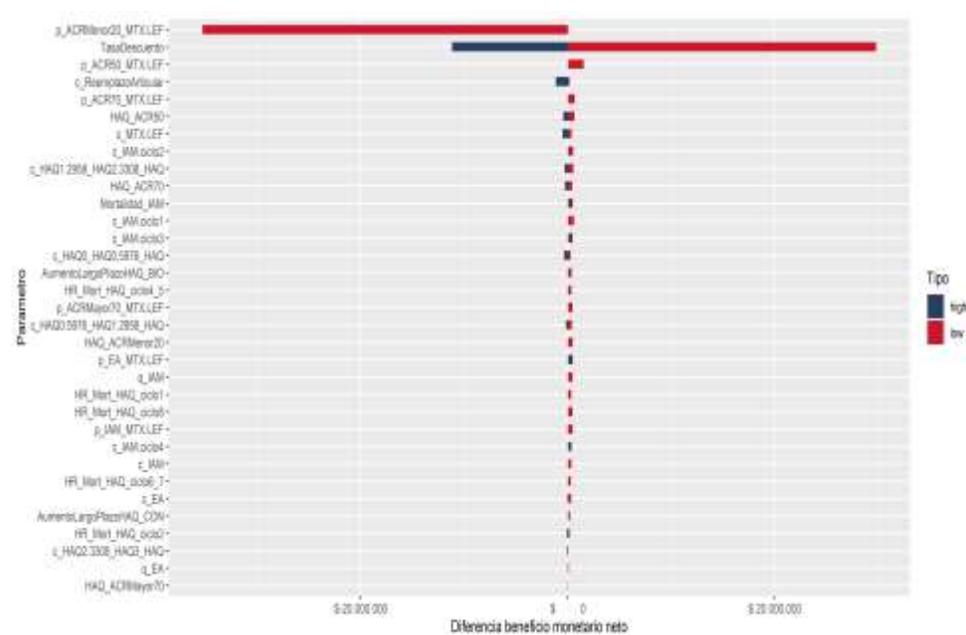
(A)

Gráfico de tornado para el BMN de MTX+LEF



(B)

Gráfico de tornado para el BMN de MTX.PBO

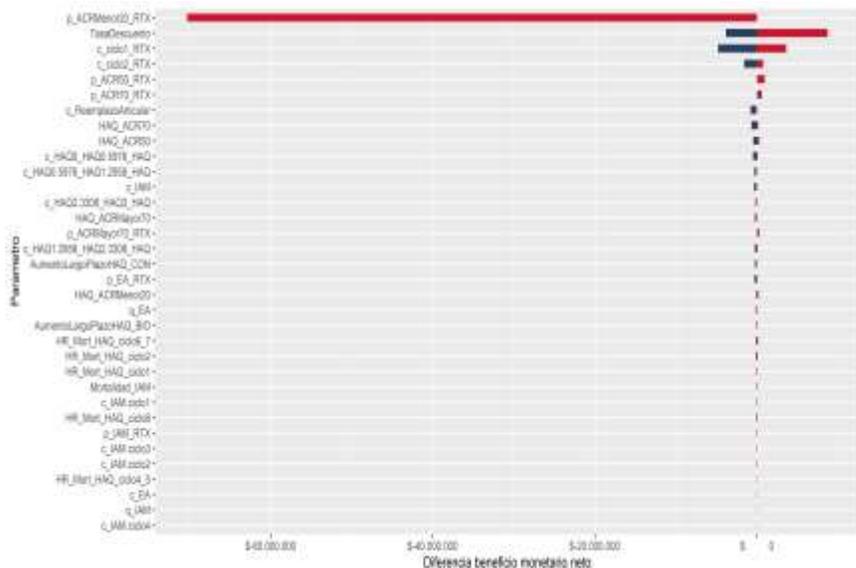


Fuente: elaboración propia.

**Figura 6-8. Análisis de sensibilidad determinístico Sooyun Lee (167)**

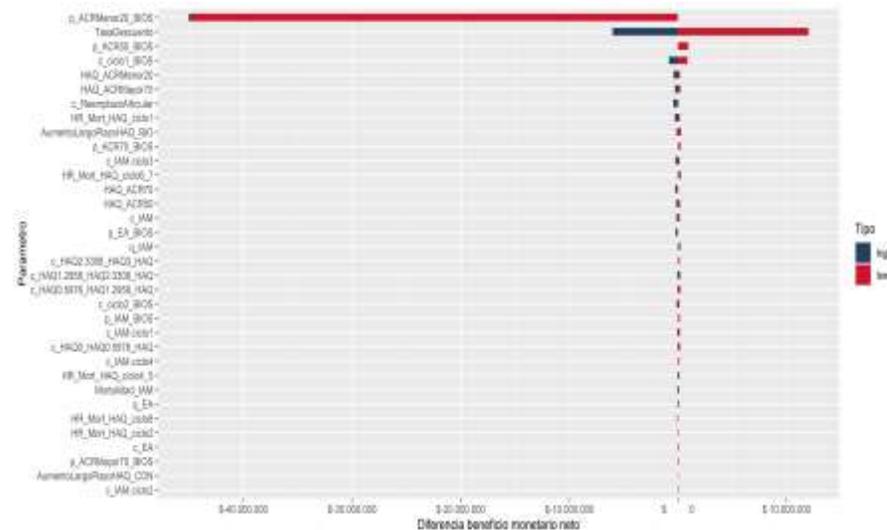
**(A)**

Gráfico de tornado para el BMN de RTX



**(B)**

Gráfico de tornado para el BMN de BIOS

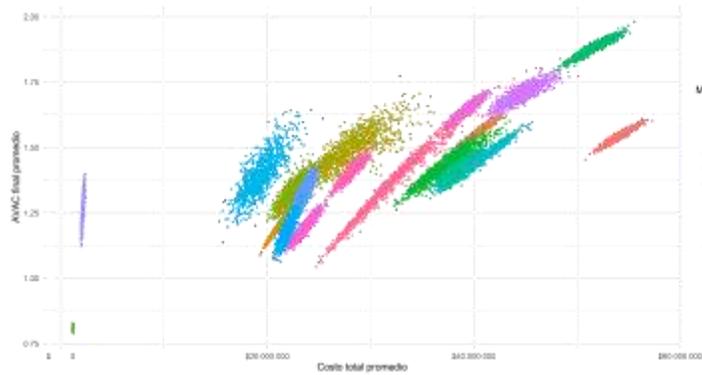


Fuente: elaboración propia.

Figura 6-9. Análisis de sensibilidad probabilístico Incerti et al. (184)

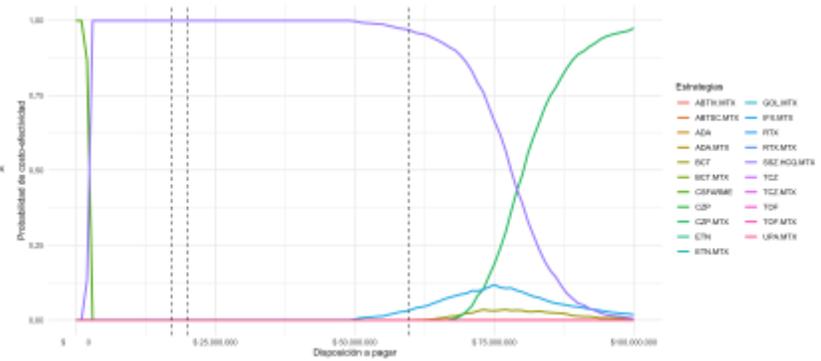
(A)

Gráfico de dispersión



(B)

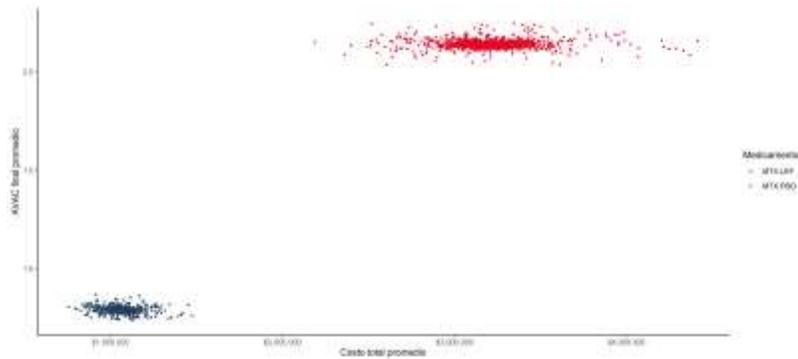
Curva de aceptabilidad a pagar



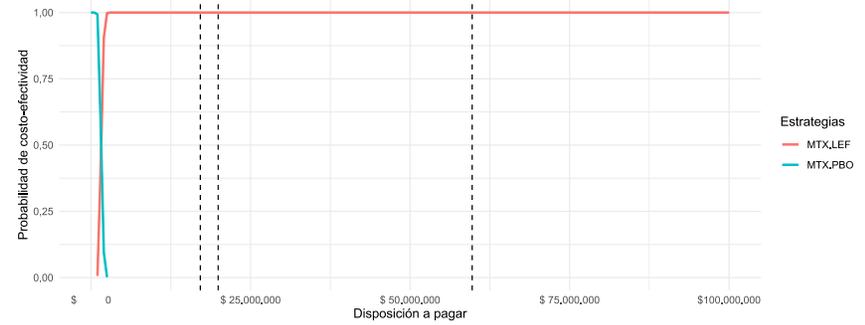
Fuente: elaboración propia.

**Figura 6-10. Análisis de sensibilidad probabilístico Kremer (166)**

**(A)**  
Gráfico de dispersión



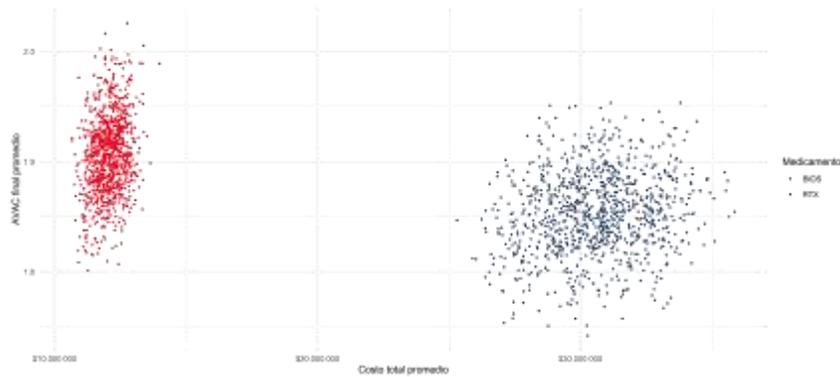
**(B)**  
Curva de aceptabilidad a pagar



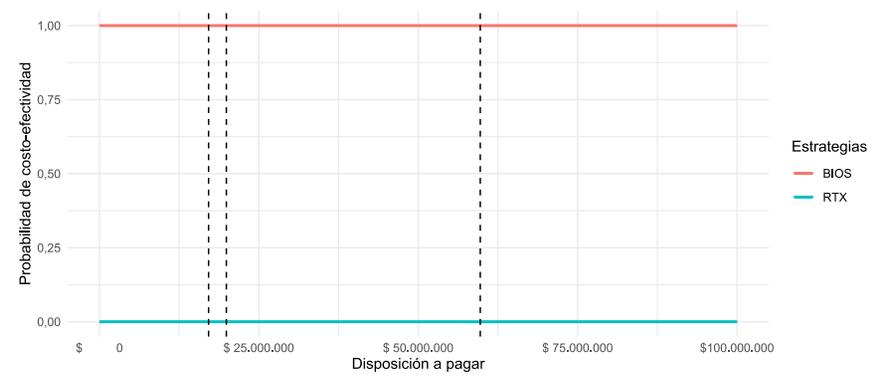
Fuente: elaboración propia.

**Figura 6-11. Análisis de sensibilidad probabilístico Sooyun Lee (167)**

**(A)**  
Gráfico de dispersión



**(B)**  
Curva de aceptabilidad a pagar



Fuente: elaboración propia.

### 6.3 Discusión

Los hallazgos de la evaluación económica para el posicionamiento terapéutico de tratamiento farmacológico de pacientes con artritis en Colombia permitieron hacer un ordenamiento en función de la razón de costo-utilidad estimada. Mediante el cálculo del Beneficio Monetario Neto con un UCE de \$17.122.725 se obtuvo que la intervención que se ubica en la primera posición es sulfazalina + hidroxicloroquina + metotrexato. Por otro lado, los medicamentos biosimilares también pueden ser una alternativa costo efectiva cuando se comparan con su respectiva molécula innovadora, como se evidenció en el caso de rituximab.

La comparación de los resultados de esta evaluación económica versus la planteada por Incerti et al. (184) no son exactamente los mismos. En ambas la alternativa con mayores AVAC es csFARME y las demás posiciones tienen un orden similar. Esto se da principalmente, porque en la presente evaluación económica se tuvo en cuenta la desutilidad asociada al evento infarto agudo al miocardio e infecciones serias por cada esquema de tratamiento. Lo cual es una contribución que se realiza a la literatura de evaluaciones económicas existentes, dentro de estas contribuciones también se encuentra la inclusión del reemplazo articular.

En cuanto a las terapias dirigidas y biológicas, estas no se consideran costo-efectivas al existir otras alternativas con mayores BMN. Esto también es un resultado que se observa en la literatura de evaluaciones económicas (121,158).

Esta evaluación tuvo en cuenta las intervenciones disponibles en Colombia para el manejo de la artritis reumatoide. El modelo de decisiones propuesto tiene en cuenta características individuales y guarda la historia de la evolución de medidas funcionales como el HAQ. Se incluyó la mayor cantidad de evidencia disponible para que las intervenciones sean comparables entre ellas, por lo cual se usó el criterio ACR. Esto implica una limitación para el modelo ya que no se incluye medidas sobre la funcionalidad importantes como la puntuación DAS 28; aun así, se espera recoger con el índice HAQ. No se encontró información para el grupo de los glucocorticosteroides que permitieran realizar la evaluación económica.

## 7 Valoración del posicionamiento terapéutico

### 7.1 Metodología

Se llevaron a cabo dos reuniones entre el grupo de especialistas clínicos y el grupo desarrollador para analizar los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, la información de vigilancia poscomercialización y la evaluación económica; así mismo, explicar el proceso de votación para la generación del posicionamiento terapéutico. La primera reunión se realizó el 11 de julio del 2022 y la segunda el 18 de julio del 2022, ambas a través de la plataforma de Zoom. Los participantes recibieron previamente una síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad y a la evaluación económica.

#### 7.1.1 Participantes

A estas reuniones asistieron expertos temáticos (cuatro especialistas en medicina interna y en reumatología), expertos en economía de la salud, expertos en modelación matemática, expertos en epidemiología clínica y un experto en química farmacéutica.

En el anexo Q se presenta el proceso llevado a cabo para mapear los actores relevantes para el proceso, seleccionarlos, invitarlos a participar en el ejercicio, evaluar sus declaraciones de conflictos de intereses e incluirlos en el ejercicio de posicionamiento.

#### 7.1.2 Desarrollo de los paneles

En el primer panel se siguió el orden presentado a continuación:

1. Presentación del proceso de posicionamiento, objetivo y pregunta de investigación.
2. Presentación de los resultados de la evaluación de costo-efectividad.
3. Presentación de metodología para la votación, y
4. Resolución de dudas generales.

Como resultado de este panel, el grupo de especialistas realizó un análisis de la información de efectividad y seguridad, alertas sanitarias y evaluación económica previo a la segunda reunión, con el propósito de llevar a cabo una decisión informada sobre el posicionamiento terapéutico.

En el segundo panel se llevó a cabo el siguiente orden:

1. Presentación y análisis de dudas por parte de los especialistas clínicos a partir de la información enviada.
2. Análisis y discusión para la realización del posicionamiento terapéutico.

#### 7.1.3 Votación

Se planteó la realización de los siguientes ejercicios de votación para el ordenamiento de los tratamientos en el posicionamiento final:

- Pacientes con artritis reumatoide establecida y artritis reumatoide en general:
  - Posicionamiento de **FARME convencionales**: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina, cloroquina, ciclosporina, azatioprina, D-penicilamina y ciclofosfamida.
  - Posicionamiento de **FARME biológicos y dirigidos**: adalimumab, rituximab, golimumab, etanercept, tocilizumab, certolizumab pegol, tofacitinib, abatacept, baricitinib, upadacitinib e infliximab.
  - Posicionamiento de **glucocorticoides sistémicos**: prednisolona, metilprednisolona, deflazacort, prednisona, hidrocortisona, dexametasona y betametasona.
- Pacientes con artritis reumatoide en etapas tempranas de la enfermedad:
  - Posicionamiento de **FARME convencionales**: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina, cloroquina, ciclosporina, azatioprina, D-penicilamina y ciclofosfamida.
  - Posicionamiento de **FARME biológicos y dirigidos**: adalimumab, rituximab, golimumab, etanercept, tocilizumab, certolizumab pegol, tofacitinib, abatacept, baricitinib, upadacitinib e infliximab.
  - Posicionamiento de **glucocorticoides sistémicos**: prednisolona, metilprednisolona, deflazacort, prednisona, hidrocortisona, dexametasona y betametasona.
- Pacientes con artritis reumatoide con factores de mal pronóstico:
  - Posicionamiento de **FARME convencionales**: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina, cloroquina, ciclosporina, azatioprina, D-penicilamina y ciclofosfamida.
  - Posicionamiento de **FARME biológicos y dirigidos**: adalimumab, rituximab, golimumab, etanercept, tocilizumab, certolizumab pegol, tofacitinib, abatacept, baricitinib, upadacitinib e infliximab.
  - Posicionamiento de **glucocorticoides sistémicos**: prednisolona, metilprednisolona, deflazacort, prednisona, hidrocortisona, dexametasona y betametasona.

Para la realización de la votación se construyeron los formularios presentados en la Figura 7-1:

**Figura 7-1. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.**

<p>Artritis reumatoide con factores de mal pronóstico – csFARME</p> <p>¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? *</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pos. 1</th> <th>Pos. 2</th> <th>Pos. 3</th> <th>Pos. 4</th> <th>Pos. 5</th> <th>Pos. 6</th> <th>Pos. 7</th> <th>Pos. 8</th> <th>Pos. 9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Azatioprina</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Ciclofosfamida</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Ciclosporina</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Cloroquina</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>D-penicilamina</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Hidroxicloroquina</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Leflunomida</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Metotrexato (oral)</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Sulfasalazina</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> </tbody> </table> <p><small>En esta pregunta debes introducir una respuesta por fila</small></p>		Pos. 1	Pos. 2	Pos. 3	Pos. 4	Pos. 5	Pos. 6	Pos. 7	Pos. 8	Pos. 9	Azatioprina	<input type="radio"/>	Ciclofosfamida	<input type="radio"/>	Ciclosporina	<input type="radio"/>	Cloroquina	<input type="radio"/>	D-penicilamina	<input type="radio"/>	Hidroxicloroquina	<input type="radio"/>	Leflunomida	<input type="radio"/>	Metotrexato (oral)	<input type="radio"/>	Sulfasalazina	<input type="radio"/>	<p>Artritis reumatoide con factores de mal pronóstico – bFARME y tsFARME</p> <p>¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? *</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pos. 1</th> <th>Pos. 2</th> <th>Pos. 3</th> <th>Pos. 4</th> <th>Pos. 5</th> <th>Pos. 6</th> <th>Pos. 7</th> <th>Pos. 8</th> <th>Pos. 9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Adalimumab</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Certolizumab pegol</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Etanercept</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Golimumab</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Infliximab</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Abatacept</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Tocilizumab</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Abatacept</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Baricitinib</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Tofacitinib</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Lupatatinib</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> </tbody> </table> <p><small>En esta pregunta debes introducir una respuesta por fila</small></p>		Pos. 1	Pos. 2	Pos. 3	Pos. 4	Pos. 5	Pos. 6	Pos. 7	Pos. 8	Pos. 9	Adalimumab	<input type="radio"/>	Certolizumab pegol	<input type="radio"/>	Etanercept	<input type="radio"/>	Golimumab	<input type="radio"/>	Infliximab	<input type="radio"/>	Abatacept	<input type="radio"/>	Tocilizumab	<input type="radio"/>	Abatacept	<input type="radio"/>	Baricitinib	<input type="radio"/>	Tofacitinib	<input type="radio"/>	Lupatatinib	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																
	Pos. 1	Pos. 2	Pos. 3	Pos. 4	Pos. 5	Pos. 6	Pos. 7	Pos. 8	Pos. 9																																																																																																																																																																																																																				
Azatioprina	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Ciclofosfamida	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Ciclosporina	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Cloroquina	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
D-penicilamina	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Hidroxicloroquina	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Leflunomida	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Metotrexato (oral)	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Sulfasalazina	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
	Pos. 1	Pos. 2	Pos. 3	Pos. 4	Pos. 5	Pos. 6	Pos. 7	Pos. 8	Pos. 9																																																																																																																																																																																																																				
Adalimumab	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Certolizumab pegol	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Etanercept	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Golimumab	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Infliximab	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Abatacept	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Tocilizumab	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Abatacept	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Baricitinib	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Tofacitinib	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Lupatatinib	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
<p>Artritis reumatoide con enfermedad en etapas tempranas – csFARME</p> <p>¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? *</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pos. 1</th> <th>Pos. 2</th> <th>Pos. 3</th> <th>Pos. 4</th> <th>Pos. 5</th> <th>Pos. 6</th> <th>Pos. 7</th> <th>Pos. 8</th> <th>Pos. 9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Azatioprina</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Ciclofosfamida</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Ciclosporina</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Cloroquina</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>D-penicilamina</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Hidroxicloroquina</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Leflunomida</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Metotrexato (oral)</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Sulfasalazina</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> </tbody> </table> <p><small>En esta pregunta debes introducir una respuesta por fila</small></p>		Pos. 1	Pos. 2	Pos. 3	Pos. 4	Pos. 5	Pos. 6	Pos. 7	Pos. 8	Pos. 9	Azatioprina	<input type="radio"/>	Ciclofosfamida	<input type="radio"/>	Ciclosporina	<input type="radio"/>	Cloroquina	<input type="radio"/>	D-penicilamina	<input type="radio"/>	Hidroxicloroquina	<input type="radio"/>	Leflunomida	<input type="radio"/>	Metotrexato (oral)	<input type="radio"/>	Sulfasalazina	<input type="radio"/>	<p>Artritis reumatoide con enfermedad en etapas tempranas – bFARME y tsFARME</p> <p>¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? *</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pos. 1</th> <th>Pos. 2</th> <th>Pos. 3</th> <th>Pos. 4</th> <th>Pos. 5</th> <th>Pos. 6</th> <th>Pos. 7</th> <th>Pos. 8</th> <th>Pos. 9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Adalimumab</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Certolizumab pegol</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Etanercept</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Golimumab</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Infliximab</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Abatacept</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Tocilizumab</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Abatacept</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Baricitinib</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Tofacitinib</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Lupatatinib</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr> </tbody> </table> <p><small>En esta pregunta debes introducir una respuesta por fila</small></p>		Pos. 1	Pos. 2	Pos. 3	Pos. 4	Pos. 5	Pos. 6	Pos. 7	Pos. 8	Pos. 9	Adalimumab	<input type="radio"/>	Certolizumab pegol	<input type="radio"/>	Etanercept	<input type="radio"/>	Golimumab	<input type="radio"/>	Infliximab	<input type="radio"/>	Abatacept	<input type="radio"/>	Tocilizumab	<input type="radio"/>	Abatacept	<input type="radio"/>	Baricitinib	<input type="radio"/>	Tofacitinib	<input type="radio"/>	Lupatatinib	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																
	Pos. 1	Pos. 2	Pos. 3	Pos. 4	Pos. 5	Pos. 6	Pos. 7	Pos. 8	Pos. 9																																																																																																																																																																																																																				
Azatioprina	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Ciclofosfamida	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Ciclosporina	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Cloroquina	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
D-penicilamina	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Hidroxicloroquina	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Leflunomida	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Metotrexato (oral)	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Sulfasalazina	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
	Pos. 1	Pos. 2	Pos. 3	Pos. 4	Pos. 5	Pos. 6	Pos. 7	Pos. 8	Pos. 9																																																																																																																																																																																																																				
Adalimumab	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Certolizumab pegol	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Etanercept	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Golimumab	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Infliximab	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Abatacept	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Tocilizumab	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Abatacept	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Baricitinib	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Tofacitinib	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												
Lupatatinib	<input type="radio"/>																																																																																																																																																																																																																												

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Artritis reumatoide con enfermedad previamente establecida – csFARME

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? \*

	Pos. 1	Pos. 2	Pos. 3	Pos. 4	Pos. 5	Pos. 6	Pos. 7	Pos. 8	Pos. 9
Azatioprina	<input type="radio"/>								
Ciclofosfamida	<input type="radio"/>								
Ciclosporina	<input type="radio"/>								
Cloroquina	<input type="radio"/>								
D-penicilamina	<input type="radio"/>								
Hidroxicloroquina	<input type="radio"/>								
Leflunomida	<input type="radio"/>								
Metotrexato (oral)	<input type="radio"/>								
Sulfasalazina	<input type="radio"/>								

En esta pregunta debes introducir una respuesta por fila

Artritis reumatoide con enfermedad previamente establecida – bFARME y tsFARME

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? \*

	Pos. 1	Pos. 2	Pos. 3	Pos. 4	Pos. 5	Pos. 6	Pos. 7	Pos. 8	Pos. 9
Adalimumab	<input type="radio"/>								
Certolizumab pegif	<input type="radio"/>								
Etanercept	<input type="radio"/>								
Golimumab	<input type="radio"/>								
Infliximab	<input type="radio"/>								
Abatacept	<input type="radio"/>								
Tocilizumab	<input type="radio"/>								
Abatacept	<input type="radio"/>								
Tocilizumab	<input type="radio"/>								
Abatacept	<input type="radio"/>								
Tocilizumab	<input type="radio"/>								
Abatacept	<input type="radio"/>								
Tocilizumab	<input type="radio"/>								
Abatacept	<input type="radio"/>								

Artritis reumatoide – Glucocorticoides sistémicos

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? \*

	Pos. 1	Pos. 2	Pos. 3	Pos. 4	Pos. 5	Pos. 6	Pos. 7
Betametasona	<input type="radio"/>						
Deflazacort	<input type="radio"/>						
Desametasona	<input type="radio"/>						
Hidrocortisona	<input type="radio"/>						
Metilprednisolona	<input type="radio"/>						
Prednisona	<input type="radio"/>						
Prednisona	<input type="radio"/>						

Si tiene algún comentario o consideración adicional con respecto al ordenamiento sugerido en esta votación, por favor indíquelo en este espacio:

Tu respuesta

Fuente: elaboración propia

Se propuso realizar la calificación de la votación de acuerdo con la regla de Borda, la cual a menudo se describe como un sistema de votación basado en el consenso en lugar de uno mayoritario, en el cual el votante da un (1) punto a su candidato preferido, dos (2) puntos a su segundo preferido, y así sucesivamente (como en un orden posicional descendente). Una vez contados todos los votos y sumados los puntos, se genera una lista descendente (comenzando por la tecnología en salud con menos puntos hasta la tecnología en salud con más puntos), obteniendo así un resultado por parte de todos los agentes.

Todos los participantes deben asignar el mismo número de posiciones, radicando allí el poder de decisión que posee cada individuo. El método de decisión colectiva de regla de Borda por sus características suele ser una de las mejores alternativas dentro de los métodos de elección en el que los votantes clasifican las opciones (p.ej. tecnologías en salud), por orden de preferencia (p.ej. beneficios terapéuticos y costos) (201). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (202), Saari (203), Dummett (204), García y Martínez (205,206), entre otros.

Sin embargo, no se realizó la votación del ordenamiento de las alternativas terapéuticas por parte de los especialistas clínicos. Los argumentos se presentan en el apartado resultados.

## **7.2 Resultados**

En los escenarios en los que los especialistas clínicos no realizan la votación para determinar el orden de las moléculas, se propone al MinSalud el posicionamiento terapéutico a partir de los resultados de la evaluación de costo-efectividad. Este fue el procedimiento que aplicó en el presente informe.

A continuación se presentan los resultados de acuerdo con los tres insumos para el posicionamiento.

### **7.2.1 Evaluación de efectividad y seguridad**

No se propone un ejercicio de ordenamiento desde la evaluación de efectividad y seguridad, debido a que no se encontraron estudios cabeza a cabeza para todas las comparaciones posibles entre grupos farmacológicos, tampoco para todos los desenlaces críticos en todos los estudios incluidos, la certeza en la evidencia fue baja, varias comparaciones provinieron de metanálisis en red y si bien se encontraron algunas diferencias en algunos desenlaces, estas no se mantuvieron para todos los desenlaces o para todos los tiempos de seguimiento.

### **7.2.2 Posición de los especialistas clínicos**

El grupo de especialistas clínicos delegado por la Asociación Colombiana de Reumatología, decidió no realizar los ejercicios de votación, y por lo tanto de posicionamiento entre moléculas, para los grupos poblacionales, definidos en las preguntas de investigación, luego de analizar la evidencia de efectividad y seguridad y de la evaluación económica y de aclarar dudas con respecto a esos resultados, por las siguientes razones:

- En la práctica clínica, los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide se enfrentan a situaciones en las que la elección del mejor tratamiento obedece a características particulares de la condición de salud, tales como el tratamiento en pacientes con diferentes comorbilidades, pacientes con artritis reumatoide de difícil manejo, pacientes gestantes con diagnóstico de artritis reumatoide o pacientes con otras enfermedades autoinmunes

concomitantes, etc. En estos casos un posicionamiento terapéutico no aplica dado que la elección del tratamiento no depende de una recomendación de ordenamiento de las opciones sino de la especificidad de las condiciones clínicas de cada paciente.

- La evidencia disponible para muchas comparaciones entre tratamientos no proviene de estudios cabeza a cabeza o de comparaciones directas, sino de estudios de comparaciones indirectas o metanálisis en red y con baja certeza en la evidencia.
- Varios estudios que evaluaron la efectividad y seguridad no mostraron diferencias entre tratamientos de un mismo grupo terapéutico o estas fueron pequeñas. No se consideró adecuado en estos escenarios realizar el ordenamiento de las alternativas a partir de los resultados de la evaluación económica, porque desde el punto de vista clínico, el médico tratante puede seleccionar cualquiera de los tratamientos teniendo en cuenta las características particulares de cada paciente.
- No habría consistencia entre el posicionamiento terapéutico y la guía de práctica clínica de la Asociación Colombiana de Reumatología<sup>22</sup>, pues el documento de posicionamiento sugeriría un orden para los FARME biológicos y dirigidos, mientras la guía no recomienda un orden para la selección.

### 7.2.3 Evaluación económica

Se sugiere en términos de la evaluación económica revisar el ordenamiento de acuerdo con los costos de tratamiento farmacológico anual y los resultados del BMN para facilitar al tomador de decisiones el ordenamiento de las alternativas terapéuticas.

## 7.3 Recomendación de posicionamiento terapéutico

Como no se emitieron recomendaciones de posicionamiento terapéutico a partir del análisis de los especialistas clínicos, y como el análisis de efectividad y seguridad no mostró diferencias en todos los desenlaces críticos entre todas las comparaciones posibles entre tratamientos, se presenta a la DRBCTAS la recomendación de posicionamiento terapéutico a partir del resultado de la evaluación económica.

La recomendación de posicionamiento terapéutico se presenta para el grupo de artritis reumatoide en general (y por lo tanto para artritis reumatoide previamente establecida), dado que la evidencia recuperada no permitió hacer la evaluación económica por subgrupos de pacientes con artritis reumatoide en etapas tempranas de la enfermedad y pacientes con artritis reumatoide con factores de mal pronóstico.

---

<sup>22</sup> Documento en proceso de desarrollo de acuerdo con la información presentada por los especialistas durante la discusión (por esta razón no se cita este documento dentro de este informe).

### 7.3.1 FARME convencionales

El posicionamiento de FARME convencionales se definió por el menor a mayor costo. El lector puede ver los detalles en el apartado 6.1.3 y en las tablas 6-2 y 6-3. A continuación se presenta el ordenamiento, de acuerdo con la evaluación económica.

Tabla 7-1. Posicionamiento de FARME convencionales

Tecnología	Posición por evaluación económica
Cloroquina	Posición 1
Metotrexato (sólidas orales)	Posición 2
Ciclofosfamida	Posición 3
Leflunomida	Posición 4
Hidroxicloroquina	Posición 5
Azatioprina	Posición 6
Sulfasalazina	Posición 7
Penicilamina	Posición 8
Metotrexato (inyectables)	Posición 9

Fuente: elaboración propia

### 7.3.2 FARME biológicos y dirigidos

El posicionamiento de FARME biológicos y dirigidos se definió por el mayor a menor beneficio monetario neto. El lector puede ver los detalles en el apartado 6.2.1 y en la tabla 6-14. A continuación se presenta el ordenamiento, de acuerdo con la evaluación económica.

Tabla 7-2. Posicionamiento de FARME biológicos y dirigidos

Tecnología	Posición por evaluación económica
Infliximab+metotrexato	Posición 1
Rituximab+metotrexato	Posición 2
Adalimumab+metotrexato	Posición 3
Adalimumab	Posición 4
Rituximab	Posición 5
Tofacitinib	Posición 6
Tofacitinib+metotrexato	Posición 7
Baricitinib+metotrexato	Posición 8
Baricitinib	Posición 9
Upadacitinib+metotrexato	Posición 10
Tocilizumab+metotrexato	Posición 11
Tocilizumab	Posición 12

Tecnología	Posición por evaluación económica
Etanercept+metotrexato	Posición 13
Certolizumab pegol	Posición 14
Etanercept	Posición 15
Abatacept subcutáneo +metotrexato	Posición 16
Golimumab+metotrexato	Posición 17
Certolizumab pegol+metotrexato	Posición 18
Abatacept intravenoso +metotrexato	Posición 19

Fuente: elaboración propia

### 7.3.3 Glucocorticoides sistémicos

El posicionamiento de los glucocorticoides sistémicos se definió por el menor a mayor costo. El lector puede ver los detalles en el apartado 6.1.3 y en las tablas 6-2 y 6-3. A continuación se presenta el ordenamiento, de acuerdo con la evaluación económica.

Tabla 7-3. Posicionamiento de FARME convencionales

Tecnología	Posición por EE
Prednisolona	Posición 1
Prednisona	Posición 2
Deflazacort	Posición 3
Metilprednisolona	Posición 4
Betametasona	Posición 5
Hidrocortisona	Posición 6
Dexametasona	Posición 7

Fuente: elaboración propia

## 7.4 Limitaciones

Las limitaciones del presente informe se describen a continuación.

Las tecnologías incluidas fueron aquellas que contaban con aprobación por parte del INVIMA para la condición de salud de interés a la fecha de construcción de las preguntas de investigación, por lo que la aprobación de nuevas tecnologías que ingresen al país luego de la publicación de este informe implica la actualización de las evaluaciones de efectividad y seguridad y de costo-efectividad.

Teniendo en cuenta la restricción anterior, las evaluaciones de efectividad y seguridad y costo-efectividad no dan cuenta de todas las otras posibles alternativas terapéuticas que se reportan en la literatura internacional, tanto en guías de práctica clínica o protocolos de manejo como en revisiones sistemáticas de la literatura o experimentos clínicos, por lo que el uso de estos datos debe ser considerado con

precaución. Sin embargo, debe aclararse que entre los comparadores usados en las evaluaciones de las tecnologías se recuperó información de todas las alternativas disponibles en la literatura seleccionada, para garantizar la transparencia y rigor metodológico disminuyendo posibles sesgos de selección.

Otra limitación se relaciona con la no disponibilidad de estudios cabeza a cabeza para todos los posibles pares de comparaciones entre las moléculas evaluadas. Aunque los metanálisis de comparaciones indirectas o en red aportaron la evidencia para esas comparaciones, debe tenerse en cuenta que en dichas redes también se incluyeron alternativas terapéuticas no consideradas en el alcance de este posicionamiento y que en el cuerpo de la evidencia que se obtiene a partir de las mismas se incluyó evidencia indirecta.

## 7.5 Conclusiones

El presente informe da cuenta de la evaluación de efectividad y seguridad y de la evaluación económica de tratamientos para la artritis reumatoide establecida, en etapas tempranas y con factores de mal pronóstico (FARME convencionales, FARME biológicos y dirigidos, glucocorticoides sistémicos), las cuales fueron usados como insumo para realizar un posicionamiento terapéutico.

A partir de la evaluación de efectividad y seguridad no se presentó un orden o posicionamiento dentro de los distintos grupos poblacionales y farmacológicos.

A partir del juicio de los especialistas clínicos no se propuso un orden o posicionamiento dentro de los distintos grupos poblacionales y farmacológicos.

La decisión para determinar un orden entre las moléculas por grupos de FARME se tomó entonces a partir del ejercicio de la evaluación económica. Se propuso así el posicionamiento para FARME convencionales y glucocorticoides sistémicos a partir de los costos y para FARME biológicos y dirigidos a partir del beneficio monetario neto. La recomendación de posicionamiento se presentó para pacientes con artritis reumatoide en general, pues la evidencia disponible para hacer la evaluación económica no permitió hacer análisis por subgrupos de pacientes en etapas tempranas de la enfermedad o con factores de mal pronóstico.

## 7.6 Consideraciones adicionales

Si bien el posicionamiento terapéutico está orientado a lograr un uso racional de los medicamentos, optimizar los tratamientos y mejorar los hábitos de prescripción, sus resultados no pretenden reemplazar las recomendaciones dadas por las guías de práctica clínica nacionales ni el juicio clínico de los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

Las tecnologías incluidas fueron aquellas que contaban con aprobación por parte del INVIMA para la condición de salud de interés a la fecha de construcción de las preguntas de investigación, por lo que la aprobación de nuevas tecnologías que ingresen al país luego de la publicación de este informe implica la actualización de las evaluaciones de efectividad y seguridad y costo-efectividad.

## 8 Referencias

1. Cañón Betancourt LA, Pinzón Flórez CE, Avellaneda P, Rodríguez E, Basto S, Vanegas Escamilla EP. Marco de referencia, proceso y procedimientos del posicionamiento terapéutico en el sistema de salud colombiano. Bogotá D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2018.
2. Testa D, Calvacchi S, Petrelli F, Giannini D, Bilia S, Alunno A, et al. One year in review 2021: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):445–52.
3. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110(January).
4. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene*. 2019;702(December 2018):8–16.
5. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094–108.
6. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2021;73(7):924–39.
7. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov 1;78(11):1463–71.
8. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalencia de la artritis reumatoide en Colombia según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. *Rev Colomb Reumatol*. 2019 Apr;26(2):83–7.
9. Londoño J, Peláez Ballestas I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, et al. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2018 Oct;25(4):245–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812318300951>
10. Bautista-Molano W, Fernández-Avila D, Jiménez R, Cardozo R, Marín A, Soler M del P, et al. Perfil epidemiológico de pacientes colombianos con artritis reumatoide evaluados en una clínica especializada de atención integral. *Reumatol Clin*. 2016 Nov 1;12(6):313–8.
11. Dirección de epidemiología y demografía. Análisis de situación de salud (ASIS) Colombia, 2020. Bogotá (CO); 2020.
12. Cuervo F-M, Santos AM, Londoño J, Angarita J-I, Rueda JC, Giraldo-Bustos R, et al. The burden of the most common rheumatic disease in Colombia. *BMC*

- Rheumatol [Internet]. 2022 Dec 20;6(1):7. Available from: <https://bmcrheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-021-00234-y>
13. Ma VY, Chan L, Carruthers KJ. Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back p. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 May;95(5):986-995.e1.
  14. Jameson J, Fauc A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. *Principios de Medicina Interna*. 20th ed. Harrison, editor. 2018. 2083–2092 p.
  15. Ministerio de Salud y Protección Social. *Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide*. Bogotá (CO); 2014.
  16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9).
  17. van der Helm-van Mil AHM. Risk estimation in rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Mar;10(3):171–80.
  18. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar;19(1):68.
  19. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo; Cuenta de Alto Costo (CAC). *Situación de la artritis reumatoide en Colombia 2020*. Bogotá (CO); 2020.
  20. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–38.
  21. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):20–33.
  22. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud*. 2020.
  23. McMaster University. *Search Filters for MEDLINE in Ovid Syntax and the PubMed translation*. 2016.
  24. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009 Aug;151(4):W65-94.
  25. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al.

- ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225–34.
26. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(7):760–8.
  27. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ Br Med J*. 2014 Sep;349:g5630.
  28. Adas MA, Allen VB, Yates M, Bechman K, Clarke BD, Russell MD, et al. A systematic review and network meta-analysis of the safety of early interventional treatments in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4450–62.
  29. Alves C, Mendes D, Penedones A, Marques FB. Comparative safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: A network meta-analysis of clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29:130.
  30. Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. The Risk of Infections Associated With JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *JCR J Clin Rheumatol* [Internet]. 2022 Mar;28(2):e407–14. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/RHU.0000000000001749>
  31. Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. Risk of Cardiovascular and Venous Thromboembolic Events Associated With Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *JCR J Clin Rheumatol* [Internet]. 2022 Mar;28(2):69–76. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/RHU.0000000000001804>
  32. Alten R, Kellner H, Boyce M, Yonemura T, Ito T, Genovese MC. Systematic analysis of injection-site pain and reactions caused by subcutaneous administration of the adalimumab biosimilar FKB327 versus the adalimumab reference product via different delivery methods. *Generics Biosimilars Initiat J* [Internet]. 2020 Sep 15;9(3):108–15. Available from: <http://gabi-journal.net/systematic-analysis-of-injection-site-pain-and-reactions-caused-by-subcutaneous-administration-of-the-adalimumab-biosimilar-fkb327-versus-the-adalimumab-reference-product-via-different-delivery-method.html>
  33. Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. Nurmohamed M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jul 6;15(7):e0235637. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0235637>
  34. Zago BA, Priyadarshini A, Vijayakumar TM. Safety and efficacy of newer biologics DMARDs in the management of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Osteoarthr Cartil Open* [Internet]. 2020 Dec;2(4):100116. Available

from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2665913120301163>

35. Best JH, Kuang Y, Jiang Y, Singh R, Karabis A, Uyei J, et al. Comparative Efficacy (DAS28 Remission) of Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Rheumatol Ther*. 2021;8(2):693–710.
36. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Nov;52(11):3381–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21405>
37. Calvo Alén J, Pérez T, Romero Yuste S, Ferraz-Amaro I, Alegre Sancho JJ, Pinto Tasende JA, et al. Eficacia y seguridad de la terapia combinada con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2020 Sep;16(5):324–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X1830175X>
38. Camargo Barrios CB, Rivas Ibargüen JE, Quintana-López G. Terapia biológica en la artritis reumatoide temprana: eficacia en la remisión de la enfermedad. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2017 Jul;24(3):164–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812317300439>
39. Caporali R, Allanore Y, Alten R, Combe B, Durez P, Iannone F, et al. Efficacy and safety of subcutaneous infliximab versus adalimumab, etanercept and intravenous infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(1):85–99.
40. Castagné B, Viprey M, Martin J, Schott A-M, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. Cheungpasitporn W, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Aug 1;14(8):e0220178. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0220178>
41. Combe B, Lula S, Boone C, Durez P. Effects of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs on the radiographic progression of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2018;36(4):658–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29600931>
42. Dang J, Uyei J, Jiang Y, Singh R, Bilir P, Karabis A, et al. Comparative efficacy (ACR 20) of tocilizumab to other targeted immune modulators (TIM) for rheumatoid arthritis: A network metaanalysis (NMA). *Ann Rheum Dis*. 2020;79:622–3.
43. Fakhouri W, Wang X, de la Torre I, Nicolay C. A network meta-analysis to compare effectiveness of baricitinib and other treatments in rheumatoid

- arthritis patients with inadequate response to methotrexate. *J Heal Econ Outcomes Res.* 2020;7(1):10–23.
44. Donahue KE, Schulman ER, Gartlehner G, Jonas BL, Coker-Schwimmer E, Patel S V., et al. Comparative Effectiveness of Combining MTX with Biologic Drug Therapy Versus Either MTX or Biologics Alone for Early Rheumatoid Arthritis in Adults: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Gen Intern Med [Internet].* 2019 Oct 6;34(10):2232–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-019-05230-0>
  45. Fautrel B, Zhu B, Taylor PC, van de Laar M, Emery P, De Leonardis F, et al. Comparative effectiveness of improvement in pain and physical function for baricitinib versus adalimumab, tocilizumab and tofacitinib monotherapies in rheumatoid arthritis patients who are naïve to treatment with biologic or conventional synthetic disease. *RMD Open [Internet].* 2020 Apr 5;6(1):e001131. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/rmdopen-2019-001131>
  46. Gulácsi L, Zrubka Z, Brodszky V, Rencz F, Alten R, Szekanecz Z, et al. Long-Term Efficacy of Tumor Necrosis Factor Inhibitors for the Treatment of Methotrexate-Naïve Rheumatoid Arthritis: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Adv Ther [Internet].* 2019 Mar 12;36(3):721–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-018-0869-8>
  47. Hadwen B, Stranges S, Barra L. Risk factors for hypertension in rheumatoid arthritis patients-A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102786.
  48. Mezones-Holguin E, Gamboa-Cardenas RV, Sanchez-Felix G, Chávez-Corrales J, Helguero-Santin LM, Laban Seminario LM, et al. Efficacy and Safety in the Continued Treatment With a Biosimilar Drug in Patients Receiving Infliximab: A Systematic Review in the Context of Decision-Making From a Latin-American Country. *Front Pharmacol [Internet].* 2019 Nov 15;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.01010/full>
  49. Huang F, Luo Z-C. Risk of Adverse Drug Events Observed with Baricitinib 2 mg Versus Baricitinib 4 mg Once Daily for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioDrugs.* 2018;32(5):415–23.
  50. Janke K, Biester K, Krause D, Richter B, Schürmann C, Hirsch K, et al. Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data. *BMJ [Internet].* 2020 Jul 7;m2288. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m2288>
  51. Jegatheeswaran J, Turk M, Pope JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Immunotherapy.* 2019;11(8):737–54.

52. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):744–59.
53. Kunwar S, Collins CE, Constantinescu F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2018 Oct 13;37(10):2611–20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-018-4199-7>
54. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2019 May;15(3):133–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X17301961>
55. Lee S, Lee H, Kim E. Comparative Efficacy and Safety of Biosimilar Rituximab and Originator Rituximab in Rheumatoid Arthritis and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *BioDrugs* [Internet]. 2019 Oct 24;33(5):469–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40259-019-00376-z>
56. Lee YH, Song GG. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and peficitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(7):868–75.
57. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* [Internet]. 2020 Oct 13;79(8):785–96. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00393-020-00750-1>
58. Lopez L, Griffier R, Barnetche T, Lhomme E, Kostine M, Truchetet M-E, et al. The response to TNF blockers depending on their comparator in rheumatoid arthritis clinical trials: the lessebo effect, a meta-analysis. *Rheumatology* [Internet]. 2022 Feb 2;61(2):531–41. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/61/2/531/6348183>
59. Ma K, Li L, Liu C, Zhou L, Zhou X. Efficacy and safety of various anti-rheumatic treatments for patients with rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arch Med Sci* [Internet]. 2019;15(1):33–54. Available from: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/aoms.2018.73714>
60. Moots RJ, Curiale C, Petersel D, Rolland C, Jones H, Mysler E. Efficacy and Safety Outcomes for Originator TNF Inhibitors and Biosimilars in Rheumatoid Arthritis and Psoriasis Trials: A Systematic Literature Review. *BioDrugs* [Internet]. 2018 Jun 22;32(3):193–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40259-018-0283-4>

61. Murray E, Ellis A, Butylkova Y, Skup M, Kalabic J, Garg V. Systematic review and network meta-analysis: effect of biologics on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Comp Eff Res* [Internet]. 2018 Oct;7(10):959–74. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/ce-2017-0106>
62. Narváez J, Oton T, LLuch J, Mora-Limiñana M, Nolla JM, Loza E. Response to interleukin-6 receptor antagonists in patients with rheumatoid arthritis is independent of the number of prior used TNF inhibitors: A systematic review and metaanalysis. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2021 Jan;88(1):105112. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X20302190>
63. Osiri M, Shea B, Welch V, Suarez-Almazor ME, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2002 Jul 22;2010(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002047>
64. Paglia MDG, Silva MT, Lopes LC, Barberato-Filho S, Mazzei LG, Abe FC, et al. Use of corticoids and non-steroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review and network meta-analysis. Florez ID, editor. *PLoS One* [Internet]. 2021 Apr 7;16(4):e0248866. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0248866>
65. Paul D, Fazeli MS, Mintzer L, Duarte L, Gupta K, Ferri L. Comparative efficacy and safety of current therapies for early rheumatoid arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 38(5):1008–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32301430>
66. Ruiz Garcia V, Burls A, Cabello JB, Vela Casasempere P, Bort-Marti S, Bernal JA. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Sep 8;2017(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007649.pub4>
67. Ruscitti P, Sinigaglia L, Cazzato M, Grembiale RD, Triolo G, Lubrano E, et al. Dose adjustments and discontinuation in TNF inhibitors treated patients: when and how. A systematic review of literature. *Rheumatology* [Internet]. 2018 Oct 1;57(Supplement\_7):vii23–31. Available from: [https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/Supplement\\_7/vii23/5115902](https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/Supplement_7/vii23/5115902)
68. Sherbini AA, Sharma SD, Gwinnutt JM, Hyrich KL, Verstappen SMM. Prevalence and predictors of adverse events with methotrexate mono- and combination-therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* [Internet]. 2021 Sep 1;60(9):4001–17. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/9/4001/6257447>
69. Simpson EL, Ren S, Hock ES, Stevens JW, Binard A, Pers Y-M, et al. Rheumatoid arthritis treated with 6-months of first-line biologic or biosimilar therapy: an updated systematic review and network meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2019 Feb 6;35(1):36–44. Available

from:

[https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0266462318003628/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0266462318003628/type/journal_article)

70. Singh S, Fumery M, Singh AG, Singh N, Prokop LJ, Dulai PS, et al. Comparative Risk of Cardiovascular Events With Biologic and Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2020 Apr 27;72(4):561–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23875>
71. Song GG, Choi SJ, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1563–71.
72. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2000 Oct 23;2010(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001461>
73. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Spooner C. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2000 Oct 23;2011(10). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001460>
74. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2000 Oct 23;2010(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001157>
75. Tanaka Y, Okumura H, Kim S, Dorey J, Wojciechowski P, Chorąży J, et al. Comparative Efficacy and Safety of Peficitinib Versus Tofacitinib and Baricitinib for Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Rheumatol Ther*. 2021;8(2):729–50.
76. Tarp S, Furst DE, Dossing A, Østergaard M, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2017 Jun;46(6):699–708. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017216302700>
77. Tarp S, Eric Furst D, Boers M, Luta G, Bliddal H, Tarp U, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology* [Internet]. 2016 Dec 24;kew442. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kew442>
78. Vasconcelos LB, Silva MT, Galvao TF. Reduction of biologics in rheumatoid

- arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2020;40(12):1949–59.
79. Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM 3rd, Matteson EL, Murad MH, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(7):1404–19.
  80. Wu M, Tao M, Wang Q, Lu X, Yuan H. Fusion proteins of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 Jun 18;100(24):e26350. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000026350>
  81. Xie W, Yang X, Ji L, Zhang Z. Incident diabetes associated with hydroxychloroquine, methotrexate, biologics and glucocorticoids in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2020 Aug;50(4):598–607. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017220301013>
  82. Shi Y, Wu Y, Ren Y, Jiang Y, Chen Y. Infection risks of rituximab versus non-rituximab treatment for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(8):1361–70.
  83. Zrubka Z, Gulácsi L, Brodszky V, Rencz F, Alten R, Szekanecz Z, et al. Long-term efficacy and cost-effectiveness of infliximab as first-line treatment in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2019 Sep 3;19(5):537–49. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2019.1647104>
  84. Sepriano A, A K, Smolen J, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum.* 2020;79:760–70.
  85. Martín Alcalde E, Cantero Blanco S, Sánchez García F, Gómez Castillo J. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Farm Hosp.* 2003;27(SUPPL. 6):360–70.
  86. Caballero C, Londoño J, Chalem P. Tratamiento de la artritis reumatoide en Colombia: aplicación práctica de los conceptos teóricos por parte de los reumatólogos colombianos. *Rev Colomb Reumatol.* 2002;9(4):242–50.
  87. Lozano JA. Artritis reumatoide ( II ). Tratamiento. *Offarm.* 2001;(li):5.
  88. Sánchez Atrio A, Pérez Gomez A, Cuende Quitana E, Turrión Nieves A. Aspectos actuales y perspectivas de futuro del tratamiento de la artritis reumatoide. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2006;9(69):4436–42.
  89. Kasper D, Hauser S, Jameson L, Fauci A, Longo D, Loscalzo J. Harrison: Principios de medicina interna - Volumen 2. 19a ed. China: McGraw-Hill; 2016. 2545 p.

90. Moreland LW, Cannella A. General principles and overview of management of rheumatoid arthritis in adults - UpToDate®. United States; 2022.
91. Lérica Guardado C. Papel de los inhibidores de la cinasa Janus en la terapéutica actual. Sevilla; 2020.
92. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas.
93. Ministerio de Salud y Protección Social, Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación (Colciencias). Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide. Guía No GPC-2014-26. Bogotá - Colombia; 2014.
94. Kluwer W. UpToDate®. 2021.
95. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. ATC/DDD Index 2022. 2022.
96. Wallace DJ. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatic disease - UpToDate®. United States: UpToDate®; 2021.
97. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 2292 de 2021. Colombia; 2021.
98. Ministerio de salud y protección social. Resolución 2273 de 2021. Colombia; 2021. p. 13.
99. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Jt bone spine*. 2018/08/03. 2019 May;86(3):301–7.
100. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Artritis reumatoide-mecanismos patológicos y terapias farmacológicas modernas.
101. Box SA, Pullar T. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(3):382–6.
102. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155–66.
103. DrugBank Online. Penicillamine: Uses, Interactions, Mechanism of Action.
104. Belmont M. Pharmacology and side effects of azathioprine when used in rheumatic diseases. UpToDate®. 2022.
105. Ortiz A, Isidoro Á, Laffon A. Mecanismos de acción de fármacos modificadores de la evolución de la artritis reumatoide. *Rev Española Reumatol*. 2001;28(10):420–7.
106. US Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information - Abatacept. Estados Unidos;
107. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 12a edición. China: Mc Graw Hill; 2010. 915–937 p.
108. Wolters Kluwer. Lexicomp®: Evidence-Based Drug Referential Solutions.

2021.

109. Sochiderm P, Romero WA, Depto CF. Recomendaciones para el Uso de Agentes Biológicos en Psoriasis. 2010;26(1):55–71.
110. O'Dell JR, Matteson EL. Use of glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis - UpToDate. UpToDate®. 2022.
111. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Medicamentos a un clic. 2021.
112. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información de medicamentos - Buscador para profesionales sanitarios.
113. W. Joseph McCune; RMegan B Clowse. General principles of the use of cyclophosphamide in rheumatic diseases. UpToDate ®. 2022.
114. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá, Colombia; 2014. 1–67 p.
115. Cuenta de Alto Costo Colombia. Situación de la Artritis Reumatoide en Colombia 2020. 2021;1:1–124.
116. Dunlop\_et\_al\_2013.pdf.
117. Alemao E, Johal S, Al MJ, Rutten-van Mólken M. Cost-Effectiveness Analysis of Abatacept Compared with Adalimumab on Background Methotrexate in Biologic-Naive Adult Patients with Rheumatoid Arthritis and Poor Prognosis. Value Heal. 2018;21(2):193–202.
118. Hashemi-Meshkini A, Nikfar S, Glaser E, Jamshidi A, Hosseini SA. Cost-Effectiveness Analysis of Tocilizumab in Comparison with Infliximab in Iranian Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to tDMARDs: A Multistage Markov Model. Value Heal Reg Issues. 2016;9(30):42–8.
119. Hidalgo-Vega Á, Villoro R, Blasco JA, Talavera P, Ferro B, Purcaru O. Cost-utility analysis of certolizumab pegol versus alternative tumour necrosis factor inhibitors available for the treatment of moderate-to-severe active rheumatoid arthritis in Spain. Cost Eff Resour Alloc. 2015;13(1).
120. Hirose T, Kawaguchi I, Murata T, Atsumi T. Cost-Effectiveness Analysis of Etanercept 25 mg Maintenance Therapy After Treatment with Etanercept 50 mg for Moderate Rheumatoid Arthritis in the PRESERVE Trial in Japan. Value Heal Reg Issues. 2022;28:105–11.
121. Jansen JP, Incerti D, Mutebi A, Peneva D, MacEwan JP, Stolshek B, et al. Cost-effectiveness of sequenced treatment of rheumatoid arthritis with targeted immune modulators. J Med Econ. 2017;20(7):703–14.
122. Karpes Matusevich AR, Lal LS, Chan W, Michael Swint J, Cantor SB, Suarez-Almazor ME, et al. Cost-utility analysis of treatment options after initial tumor necrosis factor inhibitor therapy discontinuation in patients with rheumatoid

- arthritis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(1):73–83.
123. Li SN, Li JH, Peng LB, Li YM, Wan XM. Cost-Effectiveness of Baricitinib for Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis After Methotrexate Failed in China. *Rheumatol Ther*. 2021;8(2):863–76.
  124. Lopatina E, Marshall DA, Coupal L, Le Lorier J, Choquette D. Cost–utility analysis of second-line therapy with rituximab compared to tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(1):157–66.
  125. Merkesdal S, Kirchhoff T, Wolka D, Ladinek G, Kielhorn A, Rubbert-Roth A. Cost-effectiveness analysis of rituximab treatment in patients in Germany with rheumatoid arthritis after etanercept-failure. *Eur J Heal Econ*. 2010;11(1):95–104.
  126. Muszbek N, Proudfoot C, Fournier M, Chen CI, Kuznik A, Kiss Z, et al. Cost-effectiveness of sarilumab added to methotrexate in the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(11):1268–80.
  127. Navarro F, Martinez-Sesmero JM, Balsa A, Peral C, Montoro M, Valderrama M, et al. Cost-effectiveness analysis of treatment sequences containing tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in Spain. *Clin Rheumatol*. 2020;39(10):2919–30.
  128. Almasri DM, Lai L, Noor AO, Michaud K, Koh L, McGhan WF. Modelling the cost-effectiveness of statin therapy in rheumatoid arthritis: a Markov-cycle evaluation from national data bank for rheumatic diseases. *J Pharm Heal Serv Res*. 2017;8(3):139–45.
  129. NICE. Single Technology Appraisal. Baricitinib for treating moderate to severe rheumatoid arthritis [ID979]. Committee Papers. 2017;
  130. Puolakka K. Cost-Effectiveness Modelling of Sequential Biologic Strategies for the Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in Finland. *Open Rheumatol J*. 2012;6(1):38–43.
  131. Quintana G, Restrepo JP, Caceres HA, Rueda JD, Rosselli D. Pms32 Economic Evaluation of the Treatment of Rheumatoid Arthritis With Anti-Tnf Biological Therapies in Colombia. *Value Heal*. 2011;14(3):A129.
  132. Schipper LG, Kievit W, den Broeder AA, van der Laar MA, Adang EMM, Fransen J, et al. Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: Starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology*. 2011;50(7):1320–30.
  133. Schlueter M, Finn E, Díaz S, Dilla T, Inciarte-Mundo J, Fakhouri W. Cost-effectiveness analysis of baricitinib versus adalimumab for the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Spain. *Clin Outcomes Res*. 2019 Jun;Volume 11:395–403.

134. Schlueter M, Rouse P, Pitcher A, Graham-Clarke PL, Nicolay C, Fakhouri W. A modeling framework for the economic evaluation of baricitinib in moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020 Mar;20(2):221–8.
135. Stephens S, Botteman MF, Cifaldi MA, Van Hout BA. Modelling the cost-effectiveness of combination therapy for early, rapidly progressing rheumatoid arthritis by simulating the reversible and irreversible effects of the disease. *BMJ Open.* 2015;5(6).
136. Stevenson MD, Wailoo AJ, Tosh JC, Hernandez-Alava M, Gibson LA, Stevens JW, et al. The cost-effectiveness of sequences of biological disease-modifying antirheumatic drug treatment in England for patients with rheumatoid arthritis who can tolerate methotrexate. *J Rheumatol.* 2017;44(7):973–80.
137. Tran-Duy A, Boonen A, Kievit W, van Riel PLCM, van de Laar MAFJ, Severens JL. Modelling Outcomes of Complex Treatment Strategies Following a Clinical Guideline for Treatment Decisions in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(10):1015–28.
138. Tzanetakos C, Tzioufas A, Goules A, Kourlaba G, Theodoratou T, Christou P, et al. Cost-utility analysis of certolizumab pegol in combination with methotrexate in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis in Greece. *Rheumatol Int.* 2017;37(9):1441–52.
139. Carlson JJ, Ogale S, Dejonckheere F, Sullivan SD. Economic evaluation of tocilizumab monotherapy compared to adalimumab monotherapy in the treatment of severe active rheumatoid arthritis. *Value Heal.* 2015;18(2):173–9.
140. Valle-Mercado C, Cubides M-F, Parra-Torrado M, Rosselli D. Cost-effectiveness of biological therapy compared with methotrexate in the treatment for rheumatoid arthritis in Colombia. *Rheumatol Int.* 2013 Dec;33(12):2993–7.
141. Whittington MD, Ollendorf DA, Chapman RH, Kumar VM, Synnott PG, Agboola F, et al. Assessing the Value of Sarilumab Monotherapy for Adults. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(1):80–7.
142. Yuan Y, Trivedi D, MacLean R, Rosenblatt L. Indirect cost-effectiveness analyses of abatacept and rituximab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis in the United States. *J Med Econ.* 2010;13(1):33–41.
143. Chen DY, Hsu PN, Tang CH, Claxton L, Valluri S, Gerber RA. Tofacitinib in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis compared with adalimumab in Taiwan. *J Med Econ.* 2019;22(8):777–87.
144. Claxton L. An Economic Evaluation of Tofacitinib Treatment. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(9):1–8.
145. Claxton L, Taylor M, Gerber RA, Gruben D, Moynagh D, Singh A, et al.

- Modelling the cost-effectiveness of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(11):1991–2000.
146. Diamantopoulos A, Finckh A, Huizinga T, Sungher DK, Sawyer L, Neto D, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: A cost-effectiveness analysis in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(8):775–87.
  147. Dos Santos JBR, da Silva MRR, Almeida AM, Acurcio FDA, Alvares-Teodoro J. Cost-utility analysis of the anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis in a real-world based model. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2021;21(5):1011–6.
  148. Ghabri S, Binard A, Pers YM, Maunoury F, Caro JJ. Economic Evaluation of Sequences of Biological Treatments for Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Methotrexate in France. *Value Heal.* 2020;23(4):461–70.
  149. Gholami A, Azizpoor J, Aflaki E, Rezaee M, Keshavarz K. Cost-Effectiveness Analysis of Biopharmaceuticals for Treating Rheumatoid Arthritis: Infliximab, Adalimumab, and Etanercept. *Biomed Res Int.* 2021;2021.
  150. Ha SY, Shim YB, Lee MY, Koo BS, Kim JH, Jeon JY, et al. Comparative Cost-Effectiveness of Tofacitinib With Continuing Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs for Active Rheumatoid Arthritis in South Korea. *Rheumatol Ther.* 2021;8(1):395–409.
  151. Huoponen S, Aaltonen KJ, Viikinkoski J, Rutanen J, Relas H, Taimen K, et al. Cost-effectiveness of abatacept, tocilizumab and TNF-inhibitors compared with rituximab as second-line biologic drug in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2019;14(7):1–14.
  152. Lekander I, Kobelt G, Svarvar P, Ljung T, Van Vollenhoven R, Borgström F. The comparison of trial data-based and registry data-based cost-effectiveness of infliximab treatment for rheumatoid arthritis in Sweden using a modeling approach. *Value Heal.* 2013;16(2):251–8.
  153. Kvamme MK, Lie E, Uhlig T, Moger TA, Kvien TK, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of TNF inhibitors vs synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A Markov model study based on two longitudinal observational studies. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(7):1226–35.
  154. Tan C, Luo X, Li S, Yi L, Zeng X, Peng L, et al. Sequences of biological treatments for patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis in the era of treat-to-target in China: a cost-effectiveness analysis. *Clin Rheumatol.* 2022;41(1):63–73.
  155. Tian L, Xiong X, Guo Q, Chen Y, Wang L, Dong P, et al. Cost-Effectiveness of Tofacitinib for Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in China. *Pharmacoeconomics.* 2020;38(12):1345–58.
  156. Wu B, Song Y, Leng L, Bucala R, Lu LJ. Treatment of moderate rheumatoid

- arthritis with different strategies in a health resource-limited setting: A cost-effectiveness analysis in the era of biosimilar. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):20–6.
157. Park SK, Park SH, Lee MY, Park JH, Jeong JH, Lee EK. Cost-effectiveness Analysis of Treatment Sequence Initiating With Etanercept Compared With Leflunomide in Rheumatoid Arthritis: Impact of Reduced Etanercept Cost With Patent Expiration in South Korea. *Clin Ther*. 2016;38(11):2430-2446.e3.
  158. Tan C, Li S, Yi L, Zeng X, Peng L, Qin S, et al. Tofacitinib in the Treatment of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in China: A Cost-Effectiveness Analysis Based on a Mapping Algorithm Derived from a Chinese Population. *Adv Ther*. 2021;38(5):2571–85.
  159. Diamantopoulos A, Benucci M, Capri S, Berger W, Wintfeld N, Giuliani G, et al. Economic evaluation of tocilizumab combination in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Italy. *J Med Econ*. 2012;15(3):576–85.
  160. Wu B, Wilson A, Wang F fang, Wang S li, Wallace DJ, Weisman MH, et al. Cost Effectiveness of Different Treatment Strategies in the Treatment of Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in China. *PLoS One*. 2012;7(10).
  161. Tosh JC, Wailoo AJ, Scott DL, Deighton CM. Cost-effectiveness of combination nonbiologic disease-modifying antirheumatic drug strategies in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1593–600.
  162. National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline. Tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously viously treated with DMARDs or after con conventional DMARDs only have failed. *NICE Clin Guidel*. 2016;(January):1–81.
  163. Quintana G, Restrepo JP, Cáceres H, Rueda JD, Rosselli D. Evaluación económica del tratamiento de artritis reumatoide con terapia biológica anti TNF en Colombia. *Acta Médica Colomb*. 2019 Sep;36(1):24–9.
  164. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, Chapman RH, Kumar VM, Synnott PG, et al. Assessing the Value of Sarilumab Monotherapy for Adults with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019 Jan;25(1):80–7.
  165. Incerti D, Jansen JP. A Description of the IVI-RA Model v2 . 0 \* †. 2020;(January).
  166. Joel M. Kremer, Mark C. Genovese, Grant W. Cannon et al. Concomitant Leflunomide Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Stable Doses of Methotrexate: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2002;137:726–33.
  167. Lee, S., Lee, H. & Kim E. Comparative Efficacy and Safety of Biosimilar Rituximab and Originator Rituximab in Rheumatoid Arthritis and Non-

- Hodgkin's Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *BioDrugs*. 2019;33:469–83.
168. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* [Internet]. 2013;381(9877):1541–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0)
  169. Wolfe F, Zwillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: A 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(6):1072–82.
  170. Wolfe F, Michaud K. The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: A longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2).
  171. Castagné B, Viprey M, Martin J, Schott A-M, Cucherat M SM. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8).
  172. Huang F, Luo Z. Risk of Adverse Drug Events Observed with Baricitinib 2 mg Versus Baricitinib 4 mg Once Daily for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioDrugs*. 2018;32:415–23.
  173. Mazaud C, Fardet L. Relative risk of and determinants for adverse events of methotrexate prescribed at a low dose: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Br J Derm*. 2017;978–86.
  174. Shi Y, Wu Y, Ren Y, Jiang Y, Chen Y. Infection risks of rituximab versus non-rituximab treatment for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:1361–70.
  175. Janke K, Biester K, Krause D, Richter B, Scharmann C HK et al. Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data. *BMJ*. 2020;370.
  176. Pocock S, Brieger DB, Owen R, Chen J, Cohen MG, Goodman S, et al. Health-related quality of life 1-3 years post-myocardial infarction: Its impact on prognosis. *Open Hear*. 2021;8(1):1–11.
  177. Michaud K, Vera-Llonch M, Oster G. Mortality risk by functional status and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(1):54–9.
  178. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(6):1530–42.
  179. Sulo G, Igland J, Sulo E, Øverland S, Egeland GM, Vollset SE, et al. Mortality

- following first-time hospitalization with acute myocardial infarction in Norway, 2001–2014: Time trends, underlying causes and place of death. *Int J Cardiol.* 2019;294:6–12.
180. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED).
  181. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Estudio de suficiencia y de los mecanismos de ajuste del riesgo para el cálculo de la Unidad de Pago por Capitación, recursos para garantizar la financiación de tecnologías en salud y servicios en los regímenes Contributivo y Subsidiado.
  182. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Guía búsqueda en fuentes para bases descargables.
  183. Hochberg M, Rowland W. C, Dwosh I. Revised Criteria for the Classification of Global Functional Status in Rheumatoid Arthritis. 1991.
  184. Incerti D, Curtis JR, Shafrin J, Lakdawalla DN, Jansen JP. A flexible open-source decision model for value assessment of biologic treatment for rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2019 Jun;37(6):829–43.
  185. Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: Atutorial. *Pharmacoeconomics.* 2014 Feb;32(2):101–8.
  186. Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012 Dec;12(1):9.
  187. Pennington B, Davis S. Mapping from the Health Assessment Questionnaire to the EQ-5D: The Impact of Different Algorithms on Cost-Effectiveness Results. *Value Heal.* 2014 Dec;17(8):762–71.
  188. Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the medicare program: A cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):939–46.
  189. Bansback N, Marra C, Tsuchiya A, Anis A, Guh D, Hammond T, et al. Using the health assessment questionnaire to estimate preference-based single indices in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;57(6):963–71.
  190. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Rheumatology.* 1997 May;36(5):551–9.
  191. Lindgren P, Geborek P, Kobelt G. Modeling the cost-effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis with rituximab using registry data from Southern Sweden. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009 Apr;25(02):181–9.
  192. Marra CA, Marion SA, Guh DP, Najafzadeh M, Wolfe F, Esdaile JM, et al. Not

- all “quality-adjusted life years” are equal. *J Clin Epidemiol*. 2007 Jun;60(6):616–24.
193. Barton P. Development of the Birmingham Rheumatoid Arthritis Model: past, present and future plans. *Rheumatology*. 2011 Sep;50(suppl 4):iv32–8.
  194. Drummond MF, Barbieri M, Wong JB. Analytic Choices in Economic Models of Treatments for Rheumatoid Arthritis: What Makes a Difference? *Med Decis Mak*. 2005 Sep;25(5):520–33.
  195. Tanno M, Nakamura I, Ito K, Tanaka H, Ohta H, Kobayashi M, et al. Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis. *Mod Rheumatol*. 2006 Apr;16(2):77–84.
  196. Lee M-Y, Park S-K, Park S-Y, Byun J-H, Lee S-M, Ko S-K, et al. Cost-effectiveness of Tofacitinib in the Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in South Korea. *Clin Ther*. 2015 Aug;37(8):1662-1676.e2.
  197. Hernández Alava M, Wailoo AJ, Ara R. Tails from the Peak District: Adjusted Limited Dependent Variable Mixture Models of EQ-5D Questionnaire Health State Utility Values. *Value Heal*. 2012 May;15(3):550–61.
  198. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman A, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2011 Mar;15(14).
  199. Espinosa O, Rodríguez-Lesmes P, Orozco L, Ávila D, Enríquez H, Romano G, et al. Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy Plan*. 2022 Mar;37(3):359–68.
  200. DANE. Producto Interno Bruto (PIB). Cuentas Nacionales Anuales.
  201. Borda J. *Mémoire sur les élections au scrutin*. París: Histoire de l'Académie Royale des Sciences; 1784.
  202. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. *Public Choice*. 1981;36(1):153–8.
  203. Saari D. *Basic geometry of voting*. Berlín: Springer-Verlag; 1995.
  204. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. *Soc Choice Welfare*. 1998;15:289–296.
  205. García-Lapresta JL, Martínez-Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. *Public Choice*. 2002 Jul;112(1/2):167–84.
  206. García J, Martínez M. Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo. 2003.



