



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Agosto de 2022

Posicionamiento terapéutico No 3 de 2022 Resumen ejecutivo



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



La salud
es de todos

Minsalud

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

contacto@iets.org.co

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

Tabla de contenido

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de artritis reumatoide	10
1 Generalidades de la condición de salud	10
1.1 Definición.....	10
1.2 Epidemiología y carga de la enfermedad	10
1.3 Diagnóstico.....	11
1.4 Historia natural, factores de riesgo y pronóstico.....	12
1.4.1 Indicadores de resultados de los pacientes con AR: remisión y baja actividad de la enfermedad	14
1.4.2 Atención por hospitalizaciones en las personas con AR	14
1.5 Tratamiento.....	15
1.6 Reporte de pacientes con AR a la Cuenta de Alto Costo	16
2 Alcance y objetivos	16
2.1 Alcance	16
2.2 Objetivo.....	17
2.3 Preguntas de investigación final concertada con todos los actores.....	18
2.3.1 Preguntas para la evaluación de efectividad y seguridad	18
2.3.2 Pregunta para la evaluación económica	29
2.4 Criterios de exclusión para el posicionamiento.....	30
2.4.1 Población no incluida.....	30
2.4.2 Intervenciones no incluidas	30
2.4.3 Desenlaces no incluidos	30
3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico	31
3.1 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico	31
3.2 Mecanismo de acción	31
3.2.1 cFARME:.....	31
3.2.2 tsFARME:.....	32
3.2.3 bFARME:.....	32
3.2.4 Glucocorticoides	33
3.3 Esquemas de dosificación.....	33
4 Evaluación de la efectividad y seguridad	37
4.1 Resultados de Efectividad en la población de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide establecida: comparación entre FARME convencionales.....	37

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

4.1.1.1	Resultados de efectividad en la población de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide establecida: comparación entre FARME convencionales, biológicos e inhibidores Jak.	42
4.1.1.2	Resultados de Efectividad en la población de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide temprana: comparación entre FARME convencionales, biológicos e inhibidores Jak	45
4.1.1.3	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	46
4.1.2	Síntesis de evidencia de seguridad	47
4.1.2.1	Descontinuación por eventos adversos serios	47
4.1.2.2	Eventos adversos serios	47
4.1.2.3	Infecciones	47
4.1.2.4	Herpes Zoster	48
4.1.2.5	Tuberculosis	48
4.1.2.6	Malignidad	48
4.1.2.7	Mortalidad	49
4.1.2.8	Eventos cardiovasculares	49
4.1.2.9	Toxicidad Hepática	49
5	Evaluación económica	49
6	Recomendación de posicionamiento terapéutico	57
6.1	Evaluación de efectividad y seguridad	57
6.2	Posición de los especialistas clínicos	57
6.3	Evaluación económica	58
6.4	Recomendación de posicionamiento terapéutico	58
6.4.1	FARME convencionales	58
6.4.2	FARME biológicos y dirigidos	59
6.4.3	Glucocorticoides sistémicos	60
6.5	Conclusiones	60
6.6	Consideraciones adicionales	60
7	Referencias	62

Listado de tablas

Tabla 1-1. Criterios diagnósticos de Artritis reumatoide	11
Tabla 2-1. Pregunta de investigación concertada con el panel de expertos en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.....	19
Tabla 2-2. 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	21
Tabla 2-3. 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.	24
Tabla 2-4. 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.....	26
Tabla 3-1. Esquemas de dosificación.....	33
Tabla 5-1. Costo del tratamiento farmacológico anual de pacientes con AR	50
Tabla 5-2. Costos asociados a los eventos en salud y adversos	52
Tabla 5-3. Resultados BMN del estudio de Incerti et al. (74)	55
Tabla 5-4. Resultados BMN del estudio de Kremer (59)	56
Tabla 5-5. Resultados BMN del estudio de Sooyun Lee (60).....	56
Tabla 6-1. Posicionamiento de FARME convencionales.....	58
Tabla 6-2. Posicionamiento de FARME biológicos y dirigidos.....	59
Tabla 6-3. Posicionamiento de FARME convencionales.....	60

Listado de figuras

Figura 1. Modelo de micro simulación para el tratamiento farmacológico de pacientes con AR	55
--	----



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de artritis reumatoide

1 Generalidades de la condición de salud

1.1 Definición

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria de etiología multifactorial no comprendida totalmente, que incluye tanto factores genéticos, como ambientales (1–3). 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 cartilago y el hueso, generando deformidad, discapacidad, disminución de la calidad de vida, y comorbilidades cardiacas, entre otros (2–4). Adicionalmente, aunque con menos frecuencia, puede afectar áreas extraarticulares (2). Un adecuado diagnóstico y un tratamiento oportuno, pueden mejorar los síntomas y disminuye la progresión de la enfermedad.

1.2 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% (5). 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 (6). 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 (5).

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 (7). 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% (IC95%: 1,12% a 1,98%) (8).

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 (9). 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 (10).

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 100.000. 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 (11).

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 (12).

1.3 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 (13). 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 (14).

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) (15).

Tabla 1-1. Criterios diagnósticos de Artritis reumatoide

Dominio	Puntos
Distribución articular (0-5)	

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
Serología (0-3)	
FR y antiCCp negativo	0
FR positivo débil o antiCCP positivo débil	2
FR títulos altos antiCCp títulos altos	3
Duración de los síntomas (0-1)	
< 6 semanas	0
> 6 semanas	1
Reactantes de fase aguda (0-1)	
PCR y VSG normales	0
PCR y VSG anormales	1

Fuente. Elaboración propia a partir de (15).

1.4 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 (2–4). Esta respuesta inmune celular y humoral anormal genera anticuerpos, como por ejemplo, el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti- proteínas modificadas (AMPA) (14).

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(1–3), así mismo, se presenta un incremento del número de macrófagos, fibroblastos, células T productoras de factor de necrosis tumoral alfa (TNF) (2–4,13). La gravedad de las erosiones del cartilago está relacionada con la hiperplasia sinovial, resultando en la formación de pannus inflamatorio, entretanto, la activación de los osteoclastos genera la destrucción del hueso (4,13). 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 cartilago y la matriz ósea en la articulación (4).

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 (2,4,13). 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 (15). 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 (2).

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 (13). 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 (2).

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 (15).

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 (5). 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 (5,14).

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 (16).

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 (13,16).

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 (17).

1.4.1 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 (18).

1.4.2 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 (18).

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 (18).

1.5 Tratamiento

Las opciones de tratamiento para la artritis reumatoide (AR) se han ampliado con la disponibilidad de FARME biológicos (b) o sintéticos específicos (ts) (19).

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 (14).

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) (5).

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) (5).

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 (19).

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 (18).

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 percepción de tratamiento difícil por parte del reumatólogo o por el paciente, adicionalmente, se generaron unos lineamientos de tratamiento para este grupo de pacientes (20).

1.6 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.

2 Alcance y objetivos

2.1 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.

2.2 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:

csFARME:

- Azatioprina
- Ciclofosfamida
- Ciclosporina
- Cloroquina
- D-penicilamina
- Hidroxicloroquina
- Leflunomida
- Metotrexato (oral, subcutáneo)
- Sulfasalazina

bFARME:

Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α):

- Adalimumab
- Certolizumab pegol
- Etanercept
- Golimumab
- Infliximab

Moduladores selectivos de la coestimulación de linfocitos T:

- Abatacept

Inhibidores del receptor de interleuquina 6 (IL-6):

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

- Tocilizumab

Anticuerpos monoclonales inhibidores de CD20:

- Rituximab.

tsFARME:

Inhibidores de la quinasa janus (JAK):

- Baricitinib
- Tofacitinib
- Upadacitinib

Glucocorticoides sistémicos:

- Betametasona
- Deflazacort
- Dexametasona
- Hidrocortisona
- Metilprednisolona
- Prednisolona
- Prednisona

2.3 Preguntas de investigación final concertada con todos los actores

2.3.1 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. 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 2-1 en el formato PICOT.

Tabla 2-1. Pregunta de investigación concertada con el panel de expertos en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide

Población	Pacientes mayores de 16 años, con diagnóstico de artritis reumatoide.
Intervención* (Tratamientos)	<p>csFARME:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azatioprina • Ciclofosfamida • Ciclosporina • Cloroquina • D-penicilamina • Hidroxicloroquina • Leflunomida • Metotrexato (oral, subcutáneo) • Sulfasalazina <p>bFARME:</p> <p>Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Certolizumab pegol • Etanercept • Golimumab • Infliximab <p>Moduladores selectivos de la coestimulación de linfocitos T:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abatacept <p>Inhibidores del receptor de interleuquina 6 (IL-6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab <p>Anticuerpos monoclonales inhibidores de CD20:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab. <p>tsFARME:</p> <p>Inhibidores de la quinasa janus (JAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib • Tofacitinib • Upadacitinib <p>Glucocorticoides sistémicos¹:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Betametasona • Deflazacort • Dexametasona • Hidrocortisona • Metilprednisolona • Prednisolona • Prednisona
Comparador(es)	Entre ellos mismos
Desenlaces	<p>Efectividad</p> <p>Actividad de la enfermedad</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Control o reducción del dolor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escala Visual Análoga (VAS) • Escala de dolor de la SF- 36 (SF-36 BPS) <p>Calidad de vida y escalas para la valoración de la función física:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuestionario de evaluación de la salud HAQ • Escala Euro-QOL • Años de vida ajustados por calidad (AVAC) • Cuestionario SF-36 <p>Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)</p> <p>Desenlaces reportados por pacientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

	<ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

¹De 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 2-2. 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

Población	Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de artritis reumatoide con factores de mal pronóstico.
Intervención* (Tratamientos)	<p>csFARME:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azatioprina • Ciclofosfamida • Ciclosporina • Cloroquina • D-penicilamina • Hidroxicloroquina

	<ul style="list-style-type: none"> • Leflunomida • Metotrexato (oral, subcutáneo) • Sulfasalazina <p>bFARME:</p> <p>Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Certolizumab pegol • Etanercept • Golimumab • Infliximab <p>moduladores selectivos de la coestimulación de linfocitos T:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abatacept <p>Inhibidores del receptor de interleuquina 6 (IL-6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab <p>Anticuerpos monoclonales inhibidores de CD20:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab. <p>tsFARME:</p> <p>Inhibidores de la quinasa janus (JAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib • Tofacitinib • Upadacitinib <p>Glucocorticoides sistémicos¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betametasona • Deflazacort • Dexametasona • Hidrocortisona • Metilprednisolona • Prednisolona <p>Prednisona</p>
Comparador(es)	Entre ellos mismos
Desenlaces	<p>Efectividad</p> <p>Actividad de la enfermedad</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

¹De 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 2-3. 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.

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

	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib • Upadacitinib <p>Glucocorticoides sistémicos¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betametasona • Deflazacort • Dexametasona • Hidrocortisona • Metilprednisolona • Prednisolona <p>Prednisona</p>
Comparador(es)	Entre ellos mismos
Desenlaces	<p>Efectividad</p> <p>Actividad de la enfermedad</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Control o reducción del dolor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escala Visual Análoga (VAS) • Escala de dolor de la SF- 36 (SF-36 BPS) <p>Calidad de vida y escalas para la valoración de la función física:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuestionario de evaluación de la salud HAQ • Escala Euro-QOL • Años de vida ajustados por calidad (AVAC) • Cuestionario SF-36 <p>Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)</p> <p>Desenlaces reportados por pacientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

¹De 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 2-4. 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.

Población	Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de artritis reumatoide con enfermedad establecida.
Intervención* (Tratamientos)	csFARME: <ul style="list-style-type: none"> • Azatioprina • Ciclofosfamida

	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina • Cloroquina • D-penicilamina • Hidroxicloroquina • Leflunomida • Metotrexato (oral, subcutáneo) • Sulfasalazina <p>bFARME:</p> <p>Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Certolizumab pegol • Etanercept • Golimumab • Infliximab <p>moduladores selectivos de la coestimulación de linfocitos T:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abatacept <p>Inhibidores del receptor de interleuquina 6 (IL-6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab <p>Anticuerpos monoclonales inhibidores de CD20:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab. <p>tsFARME:</p> <p>Inhibidores de la quinasa janus (JAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib • Tofacitinib • Upadacitinib <p>Glucocorticoides sistémicos¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betametasona • Deflazacort • Dexametasona • Hidrocortisona • Metilprednisolona • Prednisolona <p>Prednisona</p>
Comparador(es)	Entre ellos mismos
Desenlaces	<p>Efectividad</p> <p>Actividad de la enfermedad</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

¹De 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

2.3.2 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?

2.4 Criterios de exclusión para el posicionamiento

2.4.1 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.

2.4.2 Intervenciones no incluidas

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

- Moléculas que no tienen indicación aprobada por el INVIMA para la condición de salud de interés:
 - Sarilumab
- Rescates con pulsos de corticoides de administración IV y manejo de dolor articular puntual con glucocorticoides intraarticulares:
 - Triamcinolona

2.4.3 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.

3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico

3.1 Descripción de las tecnologías 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 (21).

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) (csFARME): metotrexato (siendo el FARME más indicado para tratar la AR y es el fármaco base en casi todas las combinaciones terapéuticas), leflunomida (siendo eficaz para tratar la AR como fármaco único o en combinación con el metotrexato y otros FARME), antipalúdicos (cloroquina e hidroxiclороquina), sulfasalazina, penicilamina, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina (22).

FARME biológicos (bFARME): 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- α): etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol; y el antagonista del receptor de interleuquina (IL) - 6 tocilizumab. También incluye otros modificadores de la respuesta biológica, como el bloqueador de la coestimulación de células T abatacept, y el anticuerpo monoclonal rituximab (23).

FARME sintéticos dirigidos (tsFARME), 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), e inhibidores JAK de segunda generación (upadacitinib) (24).

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 (25).

3.2 Mecanismo de acción

3.2.1 csFARME:

Metotrexato: las hipótesis sobre su mecanismo de acción 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 (26). *Leflunomida*: inhibe las enzimas dihidroorotato esenciales para producir ADN y ARN, particularmente en los linfocitos

de proliferación activados (27). *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 (28).

Antipalúdicos (cloroquina e hidroxicloroquina): 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 (29). *D-penicilamina*: reduce notablemente el factor reumatoideo IgM pero no produce una depresión significativa en los niveles absolutos de inmunoglobulinas séricas (20). *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 (30).

Ciclofosfamida: 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+. *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 (31).

3.2.2 tsFARME:

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) (24,27).

3.2.3 bFARME:

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 (32).

Inhibidores de TNF- α : *adalimumab*: forma un complejo con el TNF- α 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 (33). *certolizumab*: se une y neutraliza selectivamente la actividad del TNF-alfa humano; *Infliximab* (anticuerpo monoclonal quimérico) y *golimumab* (anticuerpo monoclonal humano), se unen al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) humano, lo que interfiere con la actividad del TNF α endógeno (34). *Etanercept*: se une y bloquea al TNF- α soluble y unido a membrana (35).

Inhibidores de CD20+ (*Rituximab*): 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 (34).

Inhibidores de IL-6 (*Tocilizumab*): se une a los receptores solubles y fijados a la membrana de IL-6 e inhibe la vía de señales regulada por IL-6 (33).

3.2.4 Glucocorticoides

Entre los mecanismos 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 (36).

3.3 Esquemas de dosificación

En la Tabla 3-1 se presenta la dosificación de los medicamentos empleados en el tratamiento de la AR.

Tabla 3-1. Esquemas de dosificación

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.
(csFARME)	Ciclofosfamida	L01AA01	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 este 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 ² de ASC, con una dosis máxima de 1200 mg por dosis.
(csFARME)	Ciclosporina	L04AD01	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.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Tipo de FARME	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
(csFARME)	Cloroquina	P01BA01	La cloroquina puede usarse como sustituto de hidroxicloroquina a dosis de 250mg día (150 mg base).
(csFARME)	D-Penicilamina	M01CC01	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> 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. Dosis de mantenimiento: 500 a 1.500mg por vía oral cada 24 horas; <i>intervalo de dosis, típico</i> 500 a 750mg por vía oral cada 24 horas.
(csFARME)	Hidroxicloroquina	P01BA02	Se recomienda el uso de Hidroxicloroquina vía oral a dosis de 200mg/día para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. 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 >5 mg/kg/día utilizando el peso corporal real o 400 mg, lo que sea menor.
(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.
(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.
(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.
(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.
(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:

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Tipo de FARME	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
			Tableta (liberación inmediata - IR): 5 mg dos veces al día. Tableta (liberación modificada- ER): 11 mg una vez al día.
(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 de linfocitos $<500/\text{mm}^3$, ANC $<1000/\text{mm}^3$ o hemoglobina <8 g/dL. Artritis reumatoide: Oral: 15 mg una vez al día.
(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.
(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. 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.
(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.
(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).
(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).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Tipo de FARME	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
(bFARME)	Infliximab	L04AB02	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
(bFARME)	Rituximab	L01FA01	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.
(bFARME)	Tocilizumab	L04AC07	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 ⁹ /l, de plaquetas inferior a 100 células x 10 ⁹ /l o elevación de transaminasas superior a 3-5 veces el valor superior de normalidad, se debe suspender el medicamento.
Glucocorticoides	Betametasona	H02AB01	Vía oral (dosis usual): 2,4 - 4,8 mg/día, divididos en 2 a 4 dosis iguales.
Glucocorticoides	Deflazacort	H02AB13	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-hipofisario.
Glucocorticoides	Dexametasona	H02AB02	(Formas orales) Artritis reumatoide activa con forma progresiva grave: si cursa con formas destructivas rápidas 12-16 mg/día, con manifestaciones extraarticulares 6-12 mg/día.
Glucocorticoides	Hidrocortisona ¹	H02AB09	Dosis usuales: 20-240 mg/día. Dosis equivalente a dosis de prednisolona recomendada en GPC: 10-40 mg/día.
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.
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.

¹ 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.

Tipo de FARME	Principio activo	ATC	Recomendación de dosis literatura
			Una vez lograda la remisión o baja actividad de la enfermedad se debe iniciar el desmonte progresivo de la dosis de glucocorticoide.
Glucocorticoides	Prednisona ¹	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).

¹La 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.

Fuente: elaboración propia a partir de la Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide (37), Medicamentos a un clic (38), Lexicomp (34), fichas técnicas de la AEMPS (39), Up to date (40), y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

4 Evaluación de la efectividad y seguridad

Se realizó una revisión sistemática de la literatura (RSL) de RSL o metanálisis (de comparaciones directas o en red), que evaluarán la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos para pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de artritis reumatoide. La tamización de estudios se realizó por dos revisores independientes en el software Rayyan; los desacuerdos fueron resueltos por consenso. 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. La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane (41). Posteriormente se extrajeron los datos relevantes para la evaluación de efectividad y seguridad en un formulario diseñado en Excel, y se hizo la evaluación de certeza de la evidencia utilizando el enfoque desarrollado por el *GRADE Working Group* (42,43)..

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.

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) (44) 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 (45), 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; $p = \text{NS}$; $I^2 = 75\%$). 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; $p < 0,001$; $I^2 = 76\%$); 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; $p < 0,001$; $I^2 = 19\%$), 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) (46–48) 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 (46) 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 (47) 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 (48) 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 (49) 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.

4.1.1.1 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 (51), 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 (52).

4.1.1.2 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 (infliximab, 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 (53). 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 infliximab, 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 infliximab 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 infliximab 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 infliximab 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, infliximab + 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 infliximab, 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 (52). Respecto a la reducción en la progresión radiológica (52,54) 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).

4.1.1.3 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* (53), 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 (52) se documentó una mayor reducción para el certolizumab comparado con el metotrexato en este grupo de pacientes.

4.1.2 Síntesis de evidencia de seguridad

4.1.2.1 Descontinuación por eventos adversos serios

Tarp *et al.* (2016) (55) 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.

4.1.2.2 Eventos adversos serios

En la RSL de Tarp 2016 (55) 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).

4.1.2.3 Infecciones

En la RSL de Sepriano 2019 (56), 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).

4.1.2.4 Herpes Zoster

En la revisión de los ECA de Sepriano 2019 (56) 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.

4.1.2.5 Tuberculosis

En la RSL de Sepriano 2019 (56) 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).

4.1.2.6 Malignidad

Sepriano 2019 (56) 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).

4.1.2.7 Mortalidad

No hubo diferencias significativas para el desenlace de mortalidad para ninguna de las comparaciones (55,56).

4.1.2.8 Eventos cardiovasculares

En dos estudios se documentó un riesgo menor de infarto de miocardio en sujetos en tratamiento con abatacept comparado con inhibidoresTNF (aHR 0,6 IC 95%: 0,4 a 0,9) (56).

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 (57).

4.1.2.9 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 Evaluación económica

Este análisis tiene como objetivo evaluar la costo-utilidad del tratamiento farmacológico para pacientes mayores o iguales a 16 años con Artritis Reumatoide (AR).

A continuación, se presentan los costos anuales de cada una de las intervenciones.

Tabla 5-1. Costo del tratamiento farmacológico anual de pacientes con AR

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 (sólidas normal)	\$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 (sólidas normal)	\$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 (sólidas normal)	\$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 (sólidas normal)	\$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 (sólidas normal)	\$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 (sólidas normal)	\$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 (sólidas normal)	\$27.588.774	\$30.074.661	\$30.682.498
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 (sólidas normal)	\$27.506.188	\$29.708.653	\$39.890.461
Etanercept + metotrexato (inyectable)	\$30.953.026	\$34.505.784	\$47.240.132
Etanercept + metotrexato (sólidas normal)	\$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

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Medicamento	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Etanercept (biosimilar) + metotrexato (sólidas normal)	\$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 (sólidas normal)	\$30.424.758	\$33.127.731	\$33.961.726
Hidrocloridato de 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 (sólidas normal)	\$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 (sólidas normal)	\$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 (sólidas normal)	\$14.130.242	\$16.998.022	\$21.962.994
Leflunomida + metotrexato (inyectable)	\$4.533.268	\$6.090.548	\$8.356.082
Leflunomida + metotrexato (sólidas normal)	\$283.650	\$418.242	\$1.006.410
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 (sólidas normal)	\$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 (sólidas normal)	\$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 (sólidas normal)	\$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 (sólidas normal)	\$16.902.960	\$21.334.548	\$27.043.787
Sulfasalina + Hidroxicloroquina + metotrexato (inyectable)	\$4.726.073	\$6.517.408	\$8.561.872
Sulfasalina + Hidroxicloroquina + metotrexato (sólidas normal)	\$476.455	\$845.102	\$1.212.201
Sulfasalazina	\$255.688	\$415.519	\$641.274

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Medicamento	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Tocilizumab	\$25.582.086	\$25.862.700	\$29.834.476
Tocilizumab + metotrexato (inyectable)	\$29.911.401	\$31.666.374	\$37.378.394
Tocilizumab + metotrexato (sólidas normal)	\$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 (sólidas normal)	\$20.260.653	\$23.038.428	\$27.569.189
Upadacitinib	\$ 27.740.000	\$ 27.740.000	\$ 27.740.000
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.

De igual manera, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presenta el resumen de los costos asociados a los eventos en salud y adversos. La estimación de los costos de los eventos en salud y adversos se realizó a partir de la construcción de un caso tipo por medio de la consulta a expertos clínicos.

Tabla 5-2. Costos asociados a los eventos en salud y adversos

Estado de salud / evento adverso	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Clase funcional 1 (HAQ entre 0 a 0,5976)	\$446.210	\$657.845	\$910.398
Clase funcional 2 (HAQ entre 0,5976 a 1,2958)	\$578.829	\$901.560	\$1.357.835
Clase funcional 3 (HAQ entre 1,2958 a 2,3308)	\$1.317.566	\$2.189.367	\$3.479.174
Clase funcional 4 (HAQ entre 2,3308 a 3)	\$2.007.879	\$3.570.366	\$6.006.656
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
Total (promedio) infecciones oportunistas	\$ 7.356.398	\$ 11.462.401	\$ 19.944.154
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
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.

Para modelar el curso de la condición 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 (VAS² pain) y el índice HAQ³ de cada paciente. El efecto de los tratamientos en la historia natural de la enfermedad se midió con los criterios del ACR⁴.

² Acrónimo de las siglas en inglés: Visual Analog Scale.

³ Acrónimo de las siglas en inglés: Health Assessment Questionnaire.

⁴ Acrónimo de las siglas en inglés: American College of Rheumatology.

El modelo de decisiones consideró cuatro estados, excluyentes, de acuerdo con cada una de las cuatro respuestas del nivel de ACR. 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). Así mismo, los pacientes pueden presentar eventos adversos al tratamiento o pueden transitar hacia la muerte.

En la Cada paciente ingresa al modelo con unas características iniciales simuladas, estas son: el sexo, la edad, dolor, el índice HAQ y el VAS-pain.

1. Cada intervención 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 a cada intervalo de ACR de cada uno de los medicamentos se obtuvieron del metaanálisis realizado en Incerti (58) y los estudios de Kremer (59) y Sooyun Lee (60).
2. 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 (61).
 - 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.
 - Con un ACR-70 la variación del HAQ corresponde a - 1,07.
3. 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.
4. Se considera que los costos de remplazo articular se encuentran asociados a un nivel de HAQ, como lo muestra Wolfe et al (62). Se asume que en la historia natural cada paciente puede tener máximo tres reemplazos articulares (63).
5. Los pacientes que tienen falta de respuesta al 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.
6. 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 (64) 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).
7. 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 (65), Sepriano (56), Feng Huang y Zu chun Luo (66), Mazaud (67), Yuhong Shi (68) y Janke (69). En el caso de los esquemas de tratamiento se usó el máximo de las probabilidades asociadas a cada molécula que compone el esquema.

8. En el caso de que el individuo presente un evento adverso, se resta la valoración de la desutilidad asociada a dicho evento. En el caso de las infecciones serias, este valor se sustrae durante la duración de las infecciones que se asume es de un mes. La desutilidad usada es de 0,01 (58). Por su parte, para los pacientes que presentan IAM se utilizó una desutilidad de 0,04 siguiendo a Pocock y Otros (70), además estos pacientes tienen una probabilidad de muerte dado la presencia de IAM de 11,4% (71).
9. La probabilidad de muerte se calcula tomando como base la tablas de vida de la población general 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 (72) y Wolfe (73), respectivamente.
10. Una vez se termina el ciclo, el paciente que se mantiene en el modelo, es decir, aquel paciente que no presento $ACR < 20$ 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.

Figura 1 se presenta el modelo y a continuación, se describe el tránsito entre los estados de salud de los pacientes y la relación con la historia natural de la enfermedad:

11. Cada paciente ingresa al modelo con unas características iniciales simuladas, estas son: el sexo, la edad, dolor, el índice HAQ y el VAS-pain⁵.
12. Cada intervención 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 a cada intervalo de ACR de cada uno de los medicamentos se obtuvieron del metaanálisis realizado en Incerti (58) y los estudios de Kremer (59) y Sooyun Lee (60).
13. 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 (61).
 - 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.

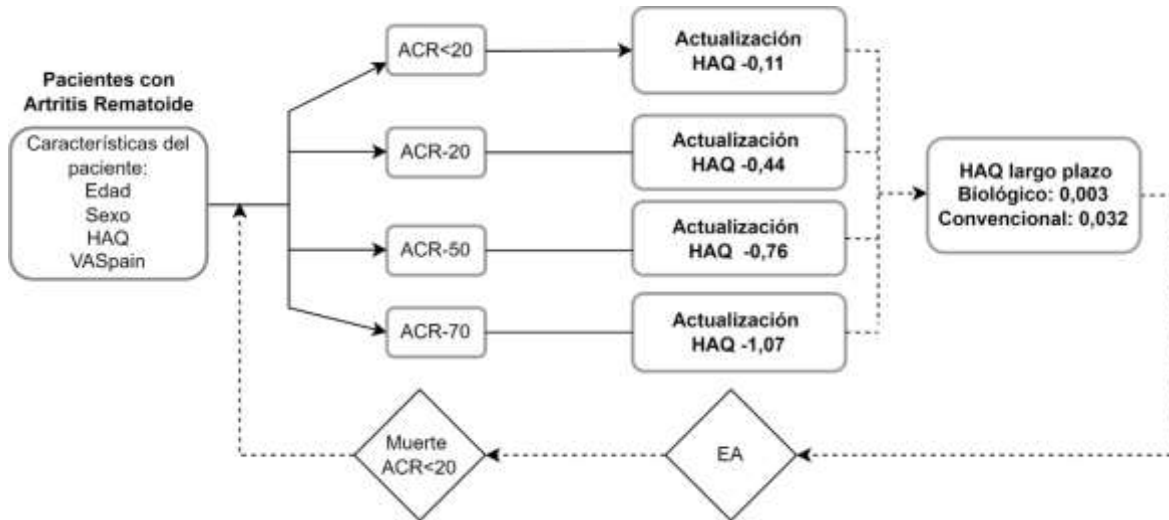
⁵ Cada una de estas variables siguen la distribución de la población descrita en el informe *Situación de la artritis reumatoide en Colombia* de la Cuenta de Alto Costo (CAC) (63) y para el caso del VAS-pain se usó el estudio de Incerti (58).

- Con un ACR-70 la variación del HAQ corresponde a - 1,07.
14. 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.
 15. Se considera que los costos de remplazo articular se encuentran asociados a un nivel de HAQ, como lo muestra Wolfe et al (62). Se asume que en la historia natural cada paciente puede tener máximo tres reemplazos articulares (63).
 16. Los pacientes que tienen falta de respuesta al 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.
 17. 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 (64) 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).
 18. 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 (65), Sepriano (56), Feng Huang y Zu chun Luo (66), Mazaud (67), Yuhong Shi (68) y Janke (69). En el caso de los esquemas de tratamiento se usó el máximo de las probabilidades asociadas a cada molécula que compone el esquema.
 19. En el caso de que el individuo presente un evento adverso, se resta la valoración de la desutilidad asociada a dicho evento. En el caso de las infecciones serias, este valor se sustrae durante la duración de las infecciones que se asume es de un mes. La desutilidad usada es de 0,01 (58). Por su parte, para los pacientes que presentan IAM se utilizó una desutilidad de 0,04 siguiendo a Pocock y Otros (70), además estos pacientes tienen una probabilidad de muerte dado la presencia de IAM de 11,4% (71).
 20. La probabilidad de muerte se calcula tomando como base la tablas de vida de la población general⁶ 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 (72) y Wolfe (73), respectivamente.
 21. Una vez se termina el ciclo, el paciente que se mantiene en el modelo, es decir, aquel paciente que no presento $ACR < 20$ o la muerte, inicia un nuevo ciclo donde se asigna nuevamente un estado de salud según el tratamiento

⁶ Calculada a partir de los datos del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) del año 2020.

administrado. La duración del ciclo es de 6 meses, siguiendo la temporalidad de seguimiento de los criterios ACR en la evidencia clínica.

Figura 1. Modelo de micro simulación para el tratamiento farmacológico de pacientes con AR



Fuente: elaboración propia.

Los resultados de la simulación del modelo que se derivan de la comparación del estudio de Incerti et al. (74) sugieren que desde la perspectiva del sistema de salud (SGSSS) 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 (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 5-3. Resultados BMN del estudio de Incerti et al. (74)

Tratamiento	AVAC	Costo Total	BMN	Posición
SSZ.HCQ.MTX	1,23	\$ 1.907.709	\$ 19.187.310	1
CSFARME	0,81	\$ 1.047.543	\$ 12.823.397	2
IFX.MTX	1,39	\$ 18.169.428	\$ 5.605.688	3
RTX.MTX	1,34	\$ 22.898.346	\$ 9.415	4
ADA.MTX	1,41	\$ 24.381.394	-\$ 162.404	5
ADA	1,18	\$ 20.381.632	-\$ 193.380	6
RTX	1,15	\$ 21.004.931	-\$ 1.242.791	7
TOF	1,18	\$ 22.399.671	-\$ 2.262.353	8
TOF.MTX	1,39	\$ 26.598.258	-\$ 2.801.954	9
BCT.MTX	1,3	\$ 25.326.154	-\$ 3.009.179	10
BCT	1,44	\$ 27.977.753	-\$ 3.251.330	11

Tratamiento	AVAC	Costo Total	BMN	Posición
UPA.MTX	1,36	\$ 31.016.903	-\$ 7.780.933	12
TCZ.MTX	1,64	\$ 37.001.049	-\$ 8.856.992	13
TCZ	1,7	\$ 38.101.717	-\$ 9.060.253	14
ETN.MTX	1,38	\$ 34.298.904	-\$ 10.608.455	15
CZP	1,38	\$ 34.337.175	-\$ 10.691.634	16
ETN	1,42	\$ 35.132.450	-\$ 10.799.136	17
ABTSC.MTX	1,53	\$ 38.447.468	-\$ 12.286.582	18
GOL.MTX	1,47	\$ 41.213.543	-\$ 16.095.080	19
CZP.MTX	1,88	\$ 50.952.128	-\$ 18.826.709	20
ABTIV.MTX	1,56	\$ 54.786.733	-\$ 28.153.750	21

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 + hidroxiclороquina + metotrexato (SSZ.HCQ.MTX), tocilizumab+metotrexato (TCZ.MTX), tofacitinib+metotrexato (TOF.MTX), upadacitinib+metotrexato(UPA.MTX) y csFARME : (leflunomida, metotrexato).

Fuente: elaboración propia.

De igual manera, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presentan los resultados del caso base de la comparación entre metotrexato en combinación con leflunomida (MTX.LEF) 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 esta alternativa presenta una menor proporción de pacientes que alcanzan un ACR>20 y, por ende, con pacientes que duran más ciclos dentro del modelo. En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se observa que leflunomida + metotrexato tiene mayores beneficios en salud y, por lo tanto, es la alternativa costo efectiva en esta comparación.

Tabla 5-4. Resultados BMN del estudio de Kremer (59)

Tratamiento	Costo total	AVAC	BMN	Posición
MTX.LEF	\$2.590.528	2,14	\$34.081.120,89	1
MTX.PBO	\$995.798	0,80	\$12.625.514,62	2

Fuente: elaboración propia.

Finalmente, los resultados de la comparación de rituximab versus su biosimilar (RTX BIOS) con la evidencia de Sooyun Lee (60) muestran que si bien la diferencia en términos de desenlaces en salud es pequeña, los costos totales del biosimilar representan cerca del 40% del costo total de rituximab. Esta diferencia en costos explica porque el BMN del biosimilar es aproximadamente 2,6 veces mayor que el BMN de rituximab (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 5-5. Resultados BMN del estudio de Sooyun Lee (60)

Tratamiento	Costo total	AVAC	BMN	Posición
-------------	-------------	------	-----	----------

RTX BIOS	\$11.740.903,17	1,89	\$20.615.308,03	1
RTX	\$30.032.448,31	1,86	\$1.834.670,98	2

Fuente: elaboración propia.

6 Recomendación de posicionamiento terapéutico

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.

6.1 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.

6.2 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 Reumatología⁷, pues el documento de posicionamiento sugeriría un orden para los FARME biológicos y dirigidos, mientras la guía no recomienda un orden para la selección.

6.3 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.

6.4 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.

6.4.1 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.

⁷ 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).

Tabla 6-1. 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

6.4.2 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 6-2. 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
Etanercept+metotrexato	Posición 13
Certolizumab pegol	Posición 14
Etanercept	Posición 15
Abatacept subcutáneo +metotrexato	Posición 16
Golimumab+metotrexato	Posición 17

Tecnología	Posición por evaluación económica
Certolizumab pegol+metotrexato	Posición 18
Abatacept intravenoso +metotrexato	Posición 19

Fuente: elaboración propia

6.4.3 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 6-3. 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

6.5 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.

6.6 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 GPC clínica nacionales ni el juicio clínico de los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

El informe presente propone un ordenamiento de las alternativas terapéuticas a partir de la evidencia disponible de efectividad, seguridad y costo-efectividad, para distintos grupos de pacientes; sin embargo, en la práctica clínica, los profesionales pueden enfrentarse a situaciones en que la elección del mejor tratamiento obedecerá a características particulares de la condición de salud, adicionales a las de los grupos de salud considerados, tales como, pacientes con AR con diferentes comorbilidades, pacientes con AR de difícil manejo, pacientes gestantes con diagnóstico de AR, o pacientes con otras enfermedades autoinmunes concomitantes, etc.

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 posicionamiento terapéutico implica la actualización de las evaluaciones de efectividad y seguridad, costo-efectividad y el ordenamiento final de las alternativas.

7 Referencias

1. 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.
2. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020 Jun;110:102400.
3. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene* [Internet]. 2019 Jun;702:8–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111919302902>
4. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* (London, England). 2010;376(9746):1094–108.
5. 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* (Hoboken). 2021 Jul;73(7):924–39.
6. 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;78(11):1463–71.
7. 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* [Internet]. 2019 Apr;26(2):83–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812319300167>
8. 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>
9. 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 Clínica* [Internet]. 2016 Nov;12(6):313–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X15002041>
10. Dirección de epidemiología y demografía. Análisis de situación de salud (ASIS) Colombia, 2020. Bogotá (CO); 2020.
11. 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://bmc-rheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-021-00234-y>

12. 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.
13. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. *Principios de Medicina Interna.* 20th ed. Harrison, editor. 2018. 2083–2092 p.
14. Ministerio de Salud y Protección Social. *Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide.* Bogotá (CO); 2014.
15. 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 1;69(9).
16. van der Helm-van Mil AHM. Risk estimation in rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Mar;10(3):171–80.
17. 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.
18. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo; Cuenta de Alto Costo (CAC). *Situación de la artritis reumatoide en Colombia 2020.* Bogotá (CO); 2020.
19. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023–38.
20. 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 Jan;81(1):20–33.
21. 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.
22. 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.
23. Moreland LW, Cannella A. *General principles and overview of management of rheumatoid arthritis in adults - UpToDate®.* United States; 2022.
24. Lérica Guardado C. *Papel de los inhibidores de la cinasa Janus en la terapéutica actual.* Sevilla; 2020.

25. Lozano JA. Artritis reumatoide (II). Tratamiento. *Offarm*. 2001;(li):5.
26. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Jt bone spine*. 2018/08/03. 2019 May;86(3):301–7.
27. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Artritis reumatoide-mecanismos patológicos y terapias farmacológicas modernas.
28. Box SA, Pullar T. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(3):382–6.
29. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155–66.
30. Belmont M. Pharmacology and side effects of azathioprine when used in rheumatic diseases. *UpToDate®*. 2022.
31. 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.
32. US Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information - Abatacept. Estados Unidos;
33. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacología básica y clínica*. 12a edició. China: Mc Graw Hill; 2010. 915–937 p.
34. Wolters Kluwer. Lexicomp ®: Evidence-Based Drug Referential Solutions. 2022.
35. Sochiderm P, Romero WA, Depto CF. Recomendaciones para el Uso de Agentes Biológicos en Psoriasis. 2010;26(1):55–71.
36. O'Dell JR, Matteson EL. Use of glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis - *UpToDate*. *UpToDate®*. 2022.
37. Ministerio de Salud y Protección Social, Departamento Administrativo de CienciaTecnología 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.
38. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Medicamentos a un clic.
39. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información de medicamentos - Buscador para profesionales sanitarios. España: Ministerio de sanidad - Gobierno de España; 2022.
40. W. Joseph McCune; RMegan B Clowse. General principles of the use of cyclophosphamide in rheumatic diseases. *UpToDate®*. 2022.
41. 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 Jan;69:225–34.
42. 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.
 43. 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.
 44. 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>
 45. 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>
 46. 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>
 47. 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>
 48. 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>
 49. 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>
 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. 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>
52. 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>
 53. Camargo Barrios CB, Rivas Ibarguen 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>
 54. 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>
 55. 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>
 56. 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.
 57. 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>
 58. Incerti D, Jansen JP. A Description of the IVI-RA Model v2 . 0 * †. 2020;(January).
 59. 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.
 60. 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.

61. 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*. 2013;381(9877):1541–50.
62. Wolfe F, Zwiilich 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.
63. Cuenta de Alto Costo Colombia. Situación de la Artritis Reumatoide en Colombia 2022. Vol. 52, Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. 1951. p. 321–35.
64. 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).
65. 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).
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.

73. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(6):1530–42.
74. 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.

