



Ministerio de  
Salud

Gobierno de Chile

# INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

REVISIÓN DE EFICACIA Y COSTO-EFECTIVIDAD DEL USO  
DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES ADULTOS CON  
ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIOS AL USO DE FÁRMACOS  
MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

DIVISIÓN DE PLANIFICACIÓN SANITARIA  
SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

MINSAL

JUNIO 2014.



Ministerio de  
Salud

Gobierno de Chile

# **INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

**REVISIÓN DE EFICACIA Y COSTO-EFECTIVIDAD DEL USO  
DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES ADULTOS CON  
ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIOS AL USO DE FÁRMACOS  
MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD**

**DIVISIÓN DE PLANIFICACIÓN SANITARIA  
SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA**

**MINSAL**

**JUNIO 2014.**

### **Informe preparado por las siguientes profesionales:**

Viviana García Carmona

Lucy Kuhn Barrientos

Marianela Castillo Riquelme

ISBN: 978-956-348-063-4

RPI.: 244818

### **FINANCIAMIENTO**

Este trabajo ha sido financiado enteramente por el Ministerio de Salud de Chile a través de la contratación de las autoras.

### **DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS**

Viviana García Carmona es químico farmacéutico, trabaja desde el año 2005 en el sistema público de Salud y en el Ministerio de Salud desde el año 2011. Se desempeña actualmente como asesora técnica en ETESA en la División de Planificación Sanitaria.

Lucy Kuhn Barrientos es economista en salud, se ha desempeñado desde al año 2007 en el sistema público de Salud. Trabaja en el Ministerio de Salud desde el año 2013 donde se desempeña como asesora técnica en ETESA en la División de Planificación Sanitaria. Realiza actividades de docencia e investigación con otras organizaciones.

Marianela Castillo Riquelme es economista en salud y se desempeña desde el 2009 como asesora en el Departamento de Economía de la Salud de la Subsecretaría de Salud Pública del MINSAL. Se desempeña además como coordinadora técnica de la Comisión Nacional en ETESA. Realiza actividades de docencia en evaluación económica, incluyendo participaciones como docente en talleres de fármaco-economía financiados por la industria farmacéutica.

## Tabla de Contenidos

Resumen Ejecutivo.....	5
<b>Revisión de Revisiones Sistemáticas de Eficacia de Productos Farmacéuticos Biológicos asociados a Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs) en el tratamiento de pacientes con Artritis Reumatoide que han fracasado a terapia con FARMEs. ....</b>	<b>8</b>
Objetivo.....	8
Pregunta.....	8
Métodos.....	8
Características de las revisiones incluidas.....	13
Resultados de eficacia.....	17
Discusión.....	22
<b>Revisión de estudios de Costo-Efectividad del uso de medicamentos biológicos en pacientes adultos con Artritis Reumatoide que han fracasado a terapia con Fármacos Modificadores de la Enfermedad.....</b>	<b>24</b>
Objetivo.....	24
Pregunta.....	24
Métodos.....	24
Características de las evaluaciones económicas incluidas.....	30
Resultados de costo-efectividad de la literatura.....	33
Análisis de transferibilidad de los resultados al contexto nacional.....	39
Resultados de costo-efectividad aplicados al contexto nacional.....	45
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>47</b>
<b>ANEXO N° 1:</b> Aplicación de los criterios de calidad de los estudios de costo- efectividad M. Drummond et al. (2005).....	51
<b>ANEXO N° 2:</b> Resultados de costo- efectividad: ICER obtenidos en moneda de origen y actualizados a USD del 2013. ....	56
<b>ANEXO N° 3:</b> Nivel de transferibilidad en todos los ICER relevantes para Chile.....	60
<b>ANEXO N° 4:</b> Precios privados en Chile de fármacos de artritis, según presentación. Base IMS (en pesos del año 2013).....	62
<b>ANEXO N° 5:</b> Análisis del Financiamiento de los estudios en los resultados obtenidos (ICERs correspondientes a la perspectiva “Sistema de Salud”).....	63

## Listado de siglas, acrónimos y abreviaturas

FARMEs	Fármacos modificadores de la enfermedad (tradicional)
TNFi	Fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral
MTX	Metotrexato
HCQ	Hidroxicloroquina
SSZ	Sulfasalazina
LFL	Leflunomide
ADA	Adalimumab
ETAN, ETN	Etanercept
IFX	Infliximab
TOC, TCZ	Tocilizumab
ABA, ABT	Abatacept
GLM	Golimumab
CTZ	Certolizumab
RTX	Rituximab
pp	Pérdida de productividad
Tto	Tratamiento
USD	Dólares EEUU
TD	Tasa de descuento
AS	Análisis de sensibilidad
HAQ	Health Assessment Questionnaire
DAS28	Disease Activity Score in 28 Joints
ACR	American College of Rheumatology criteria
EQ-5D	EuroQoL - 5 Dimensions
HUI-3	Health Utility Index
SF-36	Short Form 36 preguntas
VAS	Visual Analogue Scale
EVA	Escala Visual Análoga
ECAC	Ensayo Clínico Aleatorizado Controlado

# RESUMEN EJECUTIVO

## Antecedentes

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmune no precisada, sistémica y multifactorial. Afecta fundamentalmente a las articulaciones evolucionando a la destrucción y deformidad articular, lo cual se asocia a dolor y discapacidad. El tratamiento que incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas, se orienta a controlar el dolor y la inflamación; a reducir el daño de la articulación y la discapacidad; y a mantener o mejorar la funcionalidad física y calidad de vida. Dentro de los fármacos disponibles para el tratamiento crónico se encuentran los Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs) y los medicamentos biológicos. Los agentes biológicos son cada vez más usados en pacientes refractarios a FARMEs, los cuales pueden administrarse solos o en combinación con un FARME, típicamente metotrexato (MTX). En Chile se cuenta con el registro sanitario de 8 biológicos, a saber: infliximab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA), abatacept (ABT), golimumab (GLM), rituximab (RTX), certolizumab (CTZ) y tocilizumab (TCZ).

Debido a que los biológicos son medicamentos de alto costo, se requiere conocer no sólo su eficacia sino además su eficiencia (o costo-efectividad) para poder informar adecuadamente las decisiones sobre cobertura de tratamiento.

## Objetivos

Describir y sintetizar la evidencia de eficacia y costo-efectividad del uso de agentes biológicos en pacientes adultos con AR refractarios a FARMEs. Las preguntas a contestar son:

*¿Cuál es la eficacia de los productos farmacéuticos biológicos en pacientes con artritis reumatoide que han respondido inadecuadamente o han fracasado a terapia previa con FARMEs, en relación al tratamiento habitual con FARMEs?*

*¿Es costo-efectivo introducir biológicos en el tratamiento de pacientes adultos con AR refractarios a FARMEs, en relación al tratamiento habitual con FARMEs?*

## Métodos

Ambas preguntas fueron abordadas aplicando la metodología de revisiones sistemáticas (RS), focalizando el análisis en medicamentos biológicos con registro sanitario en el país. En el caso de eficacia, se realizó una revisión de revisiones sistemáticas con búsqueda sensible en *MEDLINE* y *The Cochrane Library*. La estrategia de búsqueda consideró la intervención y el problema de salud. Se incluyeron todas las revisiones sistemáticas recientemente publicadas (enero 2013 al 29 de abril de 2014) que cumplieron los criterios de inclusión preestablecidos. La calidad se evaluó utilizando el instrumento *Assesment of Multiple Sistematic Reviews* (AMSTAR). Los resultados se agruparon por subgrupos de pacientes según si habían recibido o no medicación previa con FARMEs y además, por tipo de comparaciones.

Para costo-efectividad (CE), se llevó a cabo una revisión sistemática de estudios de evaluación económica (EE) en *MEDLINE* y *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), con búsqueda específica de manera que los estudios fueran potencialmente transferibles al contexto chileno. Dos investigadoras revisaron los *abstracts*, seleccionando aquellas EE que compararan uso de biológicos versus FARMEs

en pacientes con AR refractarios a FARMES y cumplieran con los demás criterios de inclusión. La calidad de la evidencia de los estudios seleccionados se evaluó de acuerdo a los criterios generales de Welte et al. (2004) y al *check-list* de EE de Drummond et al. (2005). El análisis de transferibilidad de resultados al contexto local se aplicó según los criterios específicos de Welte et al. (2004) y al caso de referencia de CE para Chile (MINSAL 2013). Para comparar los resultados en términos de la razón incremental de costo-efectividad (ICER), los valores se convirtieron en USD del 2013, actualizados por IPC del respectivo país. Los precios de los medicamentos biológicos para Chile se obtuvieron del Fondo Nacional de Salud (FONASA) para el año 2013.

## Resultados de eficacia

La estrategia de búsqueda arrojó 88 resultados (54 en *MEDLINE* y 34 en *The Cochrane Library*), de los que se seleccionaron 5 estudios para revisión de texto completo. A partir de lo cual, sólo 3 revisiones se incluyeron para análisis de calidad metodológica, resultando con una calidad media. Las tres revisiones se incluyeron para el análisis de evidencia.

La revisión de Callhoff et al. (2013) investigó el impacto de los agentes biológicos en la función física de pacientes con AR, expresado como la diferencia de medias estandarizada (SMD) del *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) a tiempo 0 y a las 52 semanas, entre los grupos de tratamiento (ABT, ADA, CZP, ETN, GLM, IFX y RTX) y control (FARMES o placebo). La SMD del HAQ para el subgrupo de pacientes refractarios a FARMES fue de 0,48 (95%IC 0,41 - 0,56). En todos los ensayos clínicos incluidos en este análisis, los resultados indicaron mayor o igual efecto de los biológicos en comparación con los FARMES

Las otras dos revisiones - Nam et al., 2014 y Pierreisnard et al., 2013 -, determinaron eficacia focalizándose en resultados relacionados con signos y síntomas mediante los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR). La primera utilizó riesgo relativo (RR) de lograr una mejora del 70% en el ACR (ACR70) y la segunda usó *Odds Ratio* (OR) de lograr un ACR 50. Esta última evaluó además la ausencia de progresión radiográfica después de un año, medida como un cambio en el puntaje *Modified Total Sharp Score* (mTSS) no mayor a 0,5; y los valores del Número Necesario a Tratar (NNT) para cada biológico. Ambas revisiones estudiaron ABT, ADA, CTZ, ETN, GLM, IFX, RTX y CTZ.

Los principales resultados por subgrupo de pacientes y por tipo de comparación fueron: para el subgrupo refractario a FARMES, en la comparación biológico + FARME vs FARMES se obtuvo un riesgo relativo (RR) de lograr un ACR70 de 4,74 (95% IC 2,63 - 8,56), en base a 7 ensayos clínicos con duración de 12 meses y uno de 6 meses. En el subgrupo refractario a MTX, para la comparación biológico + MTX vs MTX, el *odds ratio* (OR) de lograr un ACR50 fue de 4,82 (95%IC 3,83 - 6,08) en base a 16 estudios medidos a 12 meses y un RR de lograr ACR70 de 4,07 (95%IC 3,21 - 5,17) evaluado en 20 ensayos clínicos de 6 meses de duración (excepto uno de 12). El NNT medido a 12 meses, para este subgrupo, fluctuó entre 3 y 5 desagregado por biológico y, el OR del puntaje mTSS se logró determinar sólo para TCZ y fue de 2,87 (95%IC 2,13 - 3,87), también a 12 meses.

## Resultados de costo-efectividad de la literatura

La búsqueda arrojó 72 resultados, 20 estudios en *MEDLINE* y 52 en CRD. Al excluir títulos duplicados y *abstracts* que no cumplen los criterios de inclusión, 19 estudios se seleccionaron para revisión de texto completo. Luego del análisis de calidad según los criterios generales y *check-list* de EE, 11 publicaciones fueron incluidos para el análisis principal.

Cuatro evaluaciones fueron realizadas en el contexto de Suecia, tres del Reino Unido, uno de Finlandia, uno de EE.UU., uno de China y uno de Japón. Todos los estudios usan modelos (la mayoría de Markov y micro simulación a nivel de pacientes) para proyectar los costos y los efectos de las estrategias comparadas, en un horizonte temporal que abarca la sobrevida de los pacientes y usando QALYs como medida genérica de resultados. Los estudios presentan sus resultados en las monedas de cada país. Por su parte, se observa que más de la mitad de los estudios fueron financiados directamente por la industria farmacéutica, mientras que otros por entidades gubernamentales y/o académicas.

Los modelos aplican diversos supuestos para valorar y estimar tanto los costos como los *outcomes*, lo cual es lo que más diferencias podría generar entre los estudios.

Se evaluó el nivel de transferibilidad específico de los resultados de CE, clasificando cada relación incremental de costo-efectividad (ICER) como de alta, media o baja transferibilidad, de acuerdo a la similitud con el caso de referencia chileno para estudios de costo-efectividad. El ICER representa el costo adicional por QALY ganado de pasar de tratamientos con FARMES sin biológicos a tratamientos con biológicos (en monoterapia o en combinación con FARMES).

## Conclusiones

Independiente del tipo de resultado o outcome utilizado para determinar eficacia y las medidas de efecto utilizadas, la evidencia es consistente en concluir mayor eficacia de la terapia biológica al comparar con FARMES en monoterapia. Esta superioridad es aún mayor cuando la terapia del biológico se combina con un FARME (entre ellos MTX) y se administra a pacientes que han fracasado previamente o han respondido inadecuadamente a terapia previa con FARME.

El resultado de costo-efectividad basado en el ICER promedio de los 13 ICER que son relevantes al contexto chileno y que provienen de las 6 EE altamente transferibles, equivale a USD 73.588,06 por QALY ganada (dólares del 2013), con un rango que fluctúa entre USD 24.337 por QALY en Finlandia (usando TCZ) y USD 147.084 por QALY en Suecia (incluyendo ADA, ETAN e IFX). Se observó que a iguales condiciones, las estrategias de biológicos combinadas con FARMES son más costo-efectivas. Sin embargo, al sugerir en Chile un umbral referencial de 1 PIB per-cápita por QALY ganada para considerar una intervención como costo-efectiva (aprox. USD 16.000 año 2013), se aprecia que la introducción de biológicos en AR resulta no costo-efectiva en el país, a los costos vigentes de estos medicamentos.

# REVISIÓN DE REVISIONES SISTEMÁTICAS DE EFICACIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOLÓGICOS ASOCIADOS A FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARMES) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE HAN FRACASADO A TERAPIA CON FARMES.

## Objetivo

Describir y sintetizar la evidencia generada en Revisiones Sistemáticas de Literatura que evalúan la eficacia de productos farmacéuticos biológicos en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), que han respondido inadecuadamente o han fracasado a terapia previa con Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FARMES).

## Pregunta

*¿Cuál es la eficacia de los productos farmacéuticos biológicos en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) que han respondido inadecuadamente o han fracasado a terapia previa con FARMES, en relación al tratamiento habitual con FARMES?*

## Métodos

Para responder la pregunta de investigación se realizó una revisión de revisiones sistemáticas de literatura (RSL) recientes, publicadas en los años 2013 y 2014 que estudiaron la eficacia de biológicos en AR. Se trata de un estudio descriptivo que informa los resultados obtenidos en las revisiones incluidas.

Las bases de datos consultadas fueron *MEDLINE* y *The Cochrane Library*. Se realizó una búsqueda sensible utilizando como estrategia la intervención en estudio y el problema de salud. Se incluyeron todas las revisiones sistemáticas que evalúan eficacia de agentes biológicos en AR, publicadas desde enero de 2013 a la fecha de búsqueda (29 de abril de 2014) y que cumplieron los criterios de inclusión. Se acotó la fecha de publicación bajo el supuesto de que las revisiones más recientes incluyen los ensayos clínicos de las revisiones previas, por lo que considerar revisiones más antiguas podría resultar en duplicación de estudios y sobreestimación del efecto. Bajo el mismo supuesto se excluyeron revisiones que evalúan solo un agente biológico.

Una vez seleccionadas las RSL, se evaluó su calidad y se analizaron y sintetizaron sus resultados, los que se presentan agrupados por subgrupos y por tipo de comparación.

Se elaboraron tablas con la evaluación de calidad de los estudios, sus características y resultados principales. Así como también se incluye una tabla con los ensayos clínicos incorporados en cada meta-análisis.

## Criterios de inclusión de revisiones

Revisiones sistemáticas de la literatura de ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECACs) con meta-análisis, publicadas desde enero de 2013 en adelante con las siguientes características:

- Población: Pacientes adultos con AR refractarios a terapia con fármacos modificadores de enfermedad (FARMES-IR).

- Intervención: Agentes biológicos que cuenten con registro sanitario en Chile: infliximab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA), abatacept (ABT), golimumab (GLM), rituximab (RTX), certolizumab (CTZ) y/o tocilizumab (TCZ).
- Comparador: FARME, FARME + placebo
- Medidas de resultado o *outcomes*:
  - Número de articulaciones sensibles, doloridas.
  - Número de articulaciones inflamadas.
  - Evaluación del dolor del paciente mediante la escala visual análoga (EVA) de 10 cm o la escala de Likert.
  - Evaluación de la actividad de la enfermedad según el paciente.
  - Evaluación de la actividad de la enfermedad según el médico tratante utilizando la escala visual análoga de 10 cm o escala de Likert.
  - Autoevaluación del paciente de su capacidad funcional mediante la utilización del cuestionario de discapacidad conocido como *Health Assessment Questionnaire* (HAQ).
  - Progresión radiográfica medida por el *Total Sharp Score* (TSS) en estudios de mínimo 12 meses de duración.
  - Reactivos de fase aguda como la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) o Proteína C Reactiva (PCR).

## Criterios de exclusión de revisiones

- Estudios que evalúen eficacia de biológicos en condiciones clínicas diferentes a AR.
- Revisiones sistemáticas de orden cualitativo.
- Estudios que comparen biológicos entre sí (no contra FARMES).
- Revisiones sistemáticas publicadas en años anteriores a los años definidos en la búsqueda.
- Estudios que evalúen biológicos únicamente en pacientes que no han recibido previamente FARMES (FARMES *naive*)
- Estudios que no evalúen eficacia como resultado principal

## Estrategia de búsqueda en la literatura

Búsqueda electrónica: Se realizó una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos

- *MEDLINE*
- *The Cochrane Library*

## Términos usados en *MEDLINE* a través de *PUBMED*:

Se ingresaron las siguientes palabras de búsqueda utilizando los términos booleanos “OR” para separar entre las diferentes alternativas de intervención y “AND” para relacionar con la condición de salud: *Biological therapy* OR infliximab OR etanercept OR adalimumab OR abatacept OR golimumab OR rituximab OR tocilizumab AND *arthritis rheumatoid*

Posteriormente, se limitó activando los siguientes filtros: *Meta-Analysis, Systematic Reviews, Abstract available, Publication date from 2013/01/01 to 2014/04/29, Humans.*

El Cuadro N° 1 presenta la estrategia de búsqueda resultante.

### **Cuadro N° 1. Estrategia de búsqueda en MEDLINE**

```
("biological therapy"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "biological therapy"[All Fields]) OR ("infliximab"[Supplementary Concept] OR "infliximab"[All Fields]) OR ("TNFR-Fc fusion protein"[Supplementary Concept] OR "TNFR-Fc fusion protein"[All Fields]) OR "etanercept"[All Fields]) OR ("adalimumab"[Supplementary Concept] OR "adalimumab"[All Fields]) OR ("abatacept"[Supplementary Concept] OR "abatacept"[All Fields]) OR ("golimumab"[Supplementary Concept] OR "golimumab"[All Fields]) OR ("rituximab"[Supplementary Concept] OR "rituximab"[All Fields]) OR ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND (systematic[sb] AND hasabstract[text] AND "2009/05/11"[PDat] : "2014/05/09"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
```

### **Términos usados en *The Cochrane Library*:**

Como estrategia de búsqueda se ingresó la intervención y la condición de salud conectados por medio del término booleano "AND": "*Biologics AND rheumatoid arthritis*"

### **Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones**

Para evaluar la calidad metodológica de las revisiones se utilizó el instrumento *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR) (Shea et al., 2007). Este Instrumento utiliza los siguientes criterios de evaluación:

#### **1.- ¿Se proporcionó un diseño a priori?**

Criterio: La pregunta de investigación y los criterios de inclusión deben ser establecidos antes de empezar la revisión.

#### **2.- ¿Hubo duplicación en la selección de los estudios y en la extracción de datos?**

Criterio: Deben existir al menos dos extractores independientes de los datos y un procedimiento para llegar a consenso en caso de que existan desacuerdos.

#### **3.- ¿Se realizó una búsqueda de literatura comprehensiva?**

Criterio: La búsqueda debe realizarse en al menos dos fuentes electrónicas. El informe debe señalar los años que abarcó la búsqueda y las bases de datos utilizadas. Las palabras clave y términos MESH deben estar explicitados y cuando sea posible debe estar la estrategia de búsqueda.

**4.- ¿Se utilizó el estatus de la publicación como criterio de inclusión? ej literatura gris.**

Criterio: los autores debieran declarar que buscaron trabajos sin fijarse en el estado de la publicación, el idioma del artículo, etc.

**5.- ¿Se presentó una lista de estudios?**

Criterio: Debe entregarse una lista de los estudios incluidos y excluidos.

**6.- ¿Se proporcionan las características de los estudios incluidos?**

Criterio: Debe incluirse en forma completa, en tablas, la información esencial de los estudios originales.

**7.- ¿Fue la calidad científica de los estudios incluidos evaluada y documentada?**

Criterio: Se deben describir los métodos de evaluación a priori.

**8.- ¿Se utilizó adecuadamente la calidad científica de los estudios incluidos en la formulación de las conclusiones?**

Criterio: Los resultados del rigor metodológico y calidad científica deberían considerarse en el análisis y declararse explícitamente en la formulación de las conclusiones.

**9.- ¿Los métodos utilizados para reportar los hallazgos de los estudios fueron los apropiados?**

Criterio: Para los resultados agrupados, se debe realizar un test para evaluar su homogeneidad para asegurar que los estudios son combinables.

**10.- ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?**

Criterio: Una evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de apoyos gráficos y/o pruebas estadísticas.

**11.- ¿Se declararon los conflictos de interés?**

Criterio: Las fuentes de ayuda económica deben estar claramente reconocidas.

## **Resultados de la búsqueda**

### **MEDLINE:**

La búsqueda arrojó 54 RSL. Luego del tamizaje de títulos se seleccionaron cinco para revisión de texto completo: Callhoff et al. (2013); Nam et al. (2014); Pierreisnard et al. (2013); Ramiro et al. (2014); y Hochberg et al. (2013).

### **COCHRANE:**

La búsqueda arrojó 34 estudios, los que de acuerdo a las categorías de resultados de esta base de datos, fueron 24 revisiones completas y 10 resúmenes de revisión sistemática con calidad evaluada.

De las 24 revisiones completas ninguna cumplió con los criterios de inclusión preestablecidos.

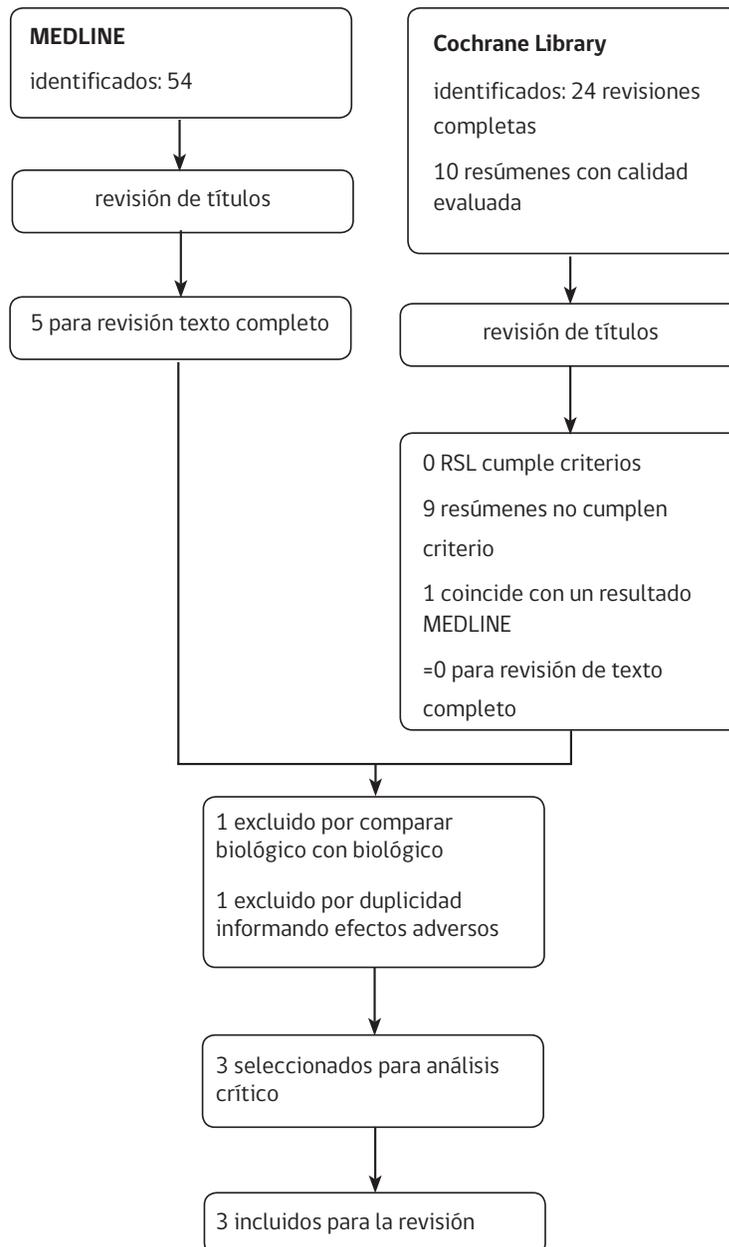
De los 10 resúmenes de revisión sistemática con calidad evaluada, solo uno cumplió los criterios de inclusión y coincide con un estudio encontrado en la búsqueda en *MEDLINE* (Pierreisnard et al., 2013).

A partir de la revisión de los cinco textos completos, se seleccionaron tres revisiones sistemáticas: Callhoff et al. (2013); Nam et al. (2014) y Pierreisnard et al. (2013).

La revisión de Hochberg et al. (2013) se excluyó por comparar eficacia de ABT vs fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi) agrupados, es decir comparación solamente entre biológicos. La revisión de Ramiro et al. (2014) se excluye por tratarse de la misma revisión que Nam et al. (2014), la cual investiga solamente la seguridad de los biológicos y no la eficacia de ellos.

La Figura Nº 1 esquematiza los resultados de la búsqueda descrita.

**Figura Nº 1 Diagrama de flujo con los resultados de la búsqueda y la selección de estudios.**



### Resultado de la calidad metodológica de las revisiones incluidas

Las tres RSL incluidas para la revisión cumplieron siete de los once criterios evaluados. De los faltantes, la ausencia de evaluación crítica de los ensayos incluidos en Callhoff et al. (2013); la falta de información respecto de si hubo o no dos extractores independientes de los datos, y de si se aplicó

un procedimiento para llegar a consenso en caso de desacuerdos en Nam et al. (2014) y Pierreisnard et al. (2013), podrían impactar en mayor grado la validez interna de la RSL.

Los criterios AMSTAR otorgan la siguiente clasificación de calidad global de acuerdo al puntaje obtenido: baja (puntaje de 0 a 3), media (puntaje de 4 a 7) y alta (puntaje de 8 a 11) con lo que la calidad de las RSL seleccionadas corresponde a calidad media.

En Tabla N° 1 se resumen los resultados de la evaluación de calidad de las revisiones sistemáticas.

**Tabla N° 1. Evaluación de Calidad de las Revisiones Incluidas (AMSTAR)**

Criterio	Callhoff et al., 2013	Nam et al., 2014	Pierreisnard et al., 2013
Diseño a priori	si	si	si
Extracción duplicada	si	no se menciona	no se menciona
Búsqueda exhaustiva de literatura	si	si	si
Estado de la publicación utilizado como criterio	si	si	si
Lista de estudios incluidos y excluidos	no	no	no
Características de los estudios	si	no	si
Evaluación de calidad de los estudios	no se menciona	si	si
Se consideró la calidad en las conclusiones	no	si	no
Heterogeneidad testeada antes de combinar	si	si	si
Evaluación de sesgo de publicación	No se menciona	No se menciona	No se menciona
Declaración de conflictos de interés	si	si	si

## Características de las revisiones incluidas

Callhoff et al., 2013: Revisión sistemática realizada en Alemania, cuyo objetivo fue determinar el impacto de los agentes biológicos en la función física de pacientes con AR. Incluyó 35 ECACs doble ciego, de al menos 12 semanas de duración, publicados en inglés. En esta RSL se investigó eficacia de ABT, ADA, CZP, ETN, GLM, IFX y RTX en las dosis aprobadas, en comparación con tratamiento con FARMES y placebo. El resultado, mejoría de la función física, fue medido a través de la diferencia de medias estandarizada (SMD) del cambio del valor basal del *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), entre los grupos de tratamiento y control. Los resultados en esta RSL fueron analizados en dos subgrupos: uno correspondiente a pacientes que no habían recibido previamente terapia con FARMES (FARMES *naive*) y el segundo de pacientes en los que el tratamiento previo con FARMES había fracasado o no habían respondido adecuadamente ( FARMES-*inadequate response* (-IR)).

Nam et al., 2014: Revisión sistemática realizada en el Reino Unido, que actualiza la evidencia de eficacia de los agentes biológicos en pacientes con AR para informar las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism Task Force* (EULAR) en el tratamiento de la AR. Por tratarse de la actualización de una revisión previa realizada el año 2010 (Nam et al., 2010), la búsqueda se limitó a aquellos ECACs publicados entre enero de 2009 y febrero de 2013, los que se adicionaron a los anteriores. Investigaron IFX, ETN, ADA, CZP, GLM, ABT, RTX y TCZ. Evaluaron además el fármaco Anakinra (ANA), que no cuenta con registro sanitario en Chile por lo que no se incluyen sus resultados en el presente estudio. No se entrega información respecto de los esquemas posológicos utilizados para los agentes biológicos.

Se incluyeron ECACs doble ciego de al menos 6 meses de duración, con 50 pacientes o más, publicados en inglés.

En la determinación de eficacia, se utilizaron los criterios de respuesta al tratamiento del *American College of Rheumatology* (ACR). Se calculó el Riesgo Relativo (RR) entre el grupo de tratamiento y control, de los pacientes que logran una mejoría del 70% (ACR70) para lo cual se dividieron los ensayos en 4 subgrupos: 1) ensayos con pacientes FARMES *naive*, 2) ensayos con pacientes MTX *naive*, 3) ensayos con pacientes refractarios a FARMES (FARMES-IR) y 4) ensayos con pacientes refractarios a metotrexato (MTX-IR).

Se consideraron para el presente estudio las siguientes comparaciones y subgrupos: 1) biológico + MTX vs biológico monoterapia (en MTX *naive*); 2) biológico + FARME vs FARME (en FARMES-IR); 3) Biológico + MTX vs MTX (en MTX-IR); y 4) Biológico + MTX vs Biológico (en MTX-IR).

Pierreisnard et al., 2013: RSL realizada en Francia, que compara los biológicos para AR en dos poblaciones de pacientes: 1) MTX *naive* y 2) MTX-IR. Estudia RTX, ABT, ETN, ADA, IFX, GLM, CZP y TCZ en combinación con MTX vs MTX + placebo. Se informan las dosis utilizadas para cada biológico. Se determina la proporción de pacientes que logra una mejora de 50% (ACR50) como resultado clínico primario y ausencia de progresión radiográfica después de 1 año como resultado radiológico primario. Los ECACs incluidos duraron entre 6 y 12 meses. Todos los ensayos se analizaron por Intención de Tratar (ITT) clasificando a los abandonos como no respuesta al tratamiento. En el subgrupo MTX *naive*, no hubo información para TCZ y CTZ.

En la Tabla N° 2 a continuación, se resumen las características de las tres RSL descritas y en la Tabla N° 3 se detallan las dosis de los fármacos biológicos utilizados en los ECACs de cada RSL.

**Tabla N° 2. Características de las revisiones sistemáticas incluidas**

Estudio	Callhoff et al., 2013	Nam et al., 2014	Pierreisnard et al., 2013
País	Alemania	Reino Unido	Francia
Fecha ECACs incluidos	Sin restricción de año de publicación. Se señala que la búsqueda incluyó estudios publicados entre 1999 y 2010.	01/2009 - 02/2013	Todo lo publicado hasta mayo 2010
Idioma	Inglés	Inglés	Inglés

Estudio	Callhoff et al., 2013	Nam et al., 2014	Pierreisnard et al., 2013
Fuentes	MEDLINE, Web of Knowledge	MEDLINE, EMBASE, Cochrane, Abstracts de conferencias 2011 y 2012 del ACR, Abstracts de conferencias 2011 y 2013 de la EULAR	MEDLINE, Abstracts de las últimas 3 reuniones ACR-EULAR
Tipo ECAC	controlado, doble ciego	controlado, doble ciego	Controlado, no informa cegamiento
Duración ECACs	≥12 semanas	≥ 6 meses	≥ 52-54 semanas
Biológicos	ABT,ADA,CTZ,ETN,GLM,IFX,RTX	ABT,ADA,CTZ,ETN,GLM,IFX,RTX,TCZ	ABT,ADA,CTZ,ETN,GLM,IFX,RTX,TCZ
Resultado Primario	HAQ	ACR70	ACR50, mTSS, NNT
Medida De Efecto	SMD	RR	OR

**Tabla Nº 3. Dosis de biológicos utilizadas**

	Callhoff et al., 2013	Nam et al.,2014	Pierreisnard et al., 2013
ABT	10 mg/Kg semanas 0, 2 y 4, luego cada 4 semanas solo con MTX	N/D	10 mg/Kg IV a las semanas 0, 2 y 4, luego cada 4 semanas
ADA	40 mg semana o 40 mg cada 2 semanas solo o con MTX	N/D	40 mg SC cada 2 semanas
CTZ	400 mg semanas 0, 2 y 4 luego, 200 mg cada 2 semanas solo o con MTX	N/D	200 mg o 400 mg SC cada 2 semanas
ETN	25 mg 2 veces a la semana o 50 mg semanal solo o con MTX	N/D	50 mg SC a la semana
GLM	50 mg SC cada 4 semanas solo con MTX	N/D	50 mg o 100 mg SC cada 4 semanas
IFX	3 mg/Kg cada 8 semanas o 6 mg/Kg cada 8 semanas solo con MTX	N/D	3 a 10 mg/Kg IV cada 4 a 8 semanas luego de dosis inicial a la semana 0, 2 y 6.
RTX	1000 mg en los días 1 y 15 solo con MTX	N/D	1000 mg IV a las semanas 0 y 2
TCZ	no	N/D	8 mg/Kg IV cada 4 semanas

SC= subcutáneo ; IV= intravenoso; N/D= no disponible

## Medición de efecto de las intervenciones

Tal como se señaló anteriormente, la revisión de Callhoff et al. (2013) midió la eficacia en términos de mejoría de la función física, según los valores recogidos en el HAQ. Este instrumento consiste en un cuestionario autoaplicado de 20 ítems, que evalúa el grado de dificultad física autopercibida para

realizar actividades de la vida diaria. No sólo se relaciona con el riesgo de estar permanentemente discapacitado (Wolfe et al., 1991), sino también con el riesgo de mortalidad (Michaud et al., 2012). Cada ítem se puntúa de 0 a 3. La puntuación final del HAQ varía entre 0 (no discapacidad) y 3 (máxima discapacidad) (Fries J et al., 1980). Se ha demostrado que más del 50% de los pacientes con un HAQ > 1,54 necesitan ayuda para desempeñarse en las actividades cotidianas (Westhoff G et al., 2000).

En la RSL señalada, los resultados de eficacia se expresaron en diferencia de medias estandarizada del cambio entre los valores del HAQ basal, a tiempo 0 (t=0) y a las 52 semanas (t=52), entre los grupos de tratamiento (T) y control (C). La SMD corresponde a una variable continua por lo que puede detectar cambios en el HAQ más acuciosamente que una medida dicotómica como respuesta HAQ.

La SMD se define como:

$$SMD = \frac{\{(HAQ_{T,t=0} - HAQ_{T,t=52}) - (HAQ_{C,t=0} - HAQ_{C,t=52})\}}{SD \text{ total}}$$

Donde SD total corresponde a la desviación estándar del HAQ en el grupo tratamiento (T) y en el grupo control (C) al comienzo del estudio (t=0) y al final (t = 52).

Un valor positivo del SMD indica que los pacientes bajo tratamiento con biológicos presentan un mayor grado de recuperación de su función física en relación a los pacientes en el grupo control (eficacia).

Los autores midieron el HAQ en dos subgrupos de ECACs, aquellos con pacientes FARMES *naive* y ECACs con pacientes FARMES-IR. Adicionalmente, para cada grupo se incluyó el tipo de biológico como una variable categórica para detectar posibles diferencias entre biológicos. También se investigó la influencia de la duración de la enfermedad dividiendo a los pacientes en dos grupos: uno con pacientes cuya duración media de enfermedad era  $\leq 3,5$  años y el otro con duración media de enfermedad > 3,5 años. Esta clasificación coincidió exactamente con los grupos FARMES *naive* y FARMES-IR, por lo que la influencia de la duración de la enfermedad no pudo ser evaluada separadamente.

Para el caso de Nam et al. (2014), el resultado de eficacia se focalizó en aquellos resultados relacionados con signos y síntomas mediante los niveles de respuesta ACR. De ellos, los autores escogieron el nivel ACR70 por considerarla como la más significativa desde el punto de vista clínico. Que el criterio ACR sea 70 significa que el paciente experimenta una mejoría igual o superior al 70% en el recuento de articulaciones sensibles e inflamadas, además de una mejoría igual o superior al 70% en al menos tres de los siguientes parámetros: velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva (PCR), valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico, valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente y valoración del paciente del grado de dolor y discapacidad física.

La medida de efecto utilizada fue el RR del ACR70. Representa la razón entre la incidencia de pacientes del grupo tratamiento con respuesta ACR70 y la de pacientes con ACR70 en el grupo control. Por tratarse de una razón, un mayor valor positivo representa cuántas veces más se presenta la respuesta en el grupo tratamiento que en el grupo control.

Por último, Pierreisnard et al. (2013) utiliza la proporción de pacientes que presentan un ACR50 como resultado clínico primario de eficacia y ausencia de progresión radiográfica después de 1 año como resultado radiológico primario. Se calculó el *Odds Ratio* (OR), así como el número necesario

a tratar (NNT) para obtener el ACR50 en cada biológico. Similar al ACR70, el ACR50 representa una mejoría igual o superior al 50% en el recuento de articulaciones sensibles e inflamadas, adicional a una mejoría igual o superior al 50% en los parámetros anteriormente mencionados. En esta Revisión el OR se interpreta de manera similar al RR en Nam et al., 2014.

El NNT representa el número de pacientes que deben ser tratados para obtener 1 paciente con respuesta favorable.

El resultado radiológico primario fue la proporción de pacientes sin progresión radiográfica después de 1 año, se define como un cambio en *modified Total Sharp Score* (mTSS) no mayor a 0,5 lo que constituye la mínima diferencia detectable de destrucción de la articulación.

## Resultados de eficacia

Antes de detallar los resultados, cabe destacar que si bien las revisiones que incorporan estudios que solamente evalúan biológicos en pacientes que no han recibido previamente FARMES (FARMES *naive*) fueron excluidas, las tres RSL seleccionadas incluyen comparaciones en los subgrupos FARMES *naive* y MTX *naive*. Los resultados de dichos grupos fueron considerados en esta síntesis con el único fin de demostrar diferencias en la magnitud del efecto en relación a los grupos que incluyen pacientes con terapias previas con FARMES.

## Resultados por subgrupos y según comparaciones

### FARMES *naive*

#### Biológico vs FARMES

En este subgrupo, [Callhoff et al. \(2013\)](#) encuentran una diferencia de medias estandarizada global del HAQ igual a 0,32 (95% IC 0,23 - 0,41). Este resultado, corresponde a una recuperación de aproximadamente 0,20 en la escala del HAQ. Si se asume que el HAQ se distribuye normalmente, el resultado significa que cerca del 50% de los pacientes FARMES *naive* tuvieron un cambio en el HAQ mayor que la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) de 0,22 (Kosinski et al., 2000).

Todos los ECACs mostraron mayor o igual efecto de los biológicos en la capacidad funcional, que los FARMES convencionales utilizados en los grupos control. Solamente la magnitud del efecto difirió entre los estudios. Este efecto fue mayor para ETN y RTX, con SMD del HAQ de 0,43 (95%IC 0,26 - 0,60) y 0,37 (95%IC 0,19 - 0,55) respectivamente. Por su parte, el menor efecto lo mostró GLM con una diferencia de medias del HAQ de 0,15 (95% IC -0,07 - 0,37). Esta información se obtiene del meta-análisis de 10 ensayos clínicos de los cuales uno evalúa ABT, cuatro ADA, uno ETN, uno GLM, dos IFX y uno RTX.

## **FARMES-IR**

Para este otro subgrupo, la RSL de [Callhoff et al. \(2013\)](#) muestra una SMD global del HAQ de 0,48 (95% IC 0,41 - 0,56). Valor que representa un cambio de aproximadamente 0,3 en la escala HAQ, significando que más del 50% de los pacientes tuvieron una recuperación mayor que la diferencia mínima clínicamente importante de 0,22. En todos los ECACs incluidos en este subgrupo, los resultados indicaron mayor o igual efecto de los biológicos en la capacidad funcional que los FARMES utilizados en los grupos control. Este resultado se obtuvo del análisis de 22 estudios. Los resultados para cada biológico se presentan en la Tabla N° 4, en la cual se aprecia que se desempeñaron mejor ETN y RTX con una SMD igual a 0,59 (95% IC 0,32 - 0,86) y 0,58 (95% IC 0,44 - 0,72) respectivamente. Por su parte, GMB mostró menor efecto con una SMD no estadísticamente significativa. La información fue obtenida del meta-análisis de 22 ensayos clínicos, de los cuales en cuatro se evalúa ABT, en siete ADA, en tres CTZ, en cuatro ETN, en tres GLM, en uno IFX y en tres RTX.

En ambos subgrupos del estudio Callhoff et al. (2013) se exploró diferencias entre los biológicos, sin embargo los resultados no fueron significativos.

## **Efectos de la terapia combinada**

### **MTX naive**

#### **Biológico + MTX vs biológico**

[Nam et al. \(2014\)](#) informan para esta comparación un RR ACR70 igual a 1,82 (95%IC 1,45 - 2,28) en 3 estudios con 1.601 pacientes. Dos estudios fueron a 6 meses y uno a 12.

#### **Biológico + MTX vs MTX**

[Pierreisnard et al. \(2013\)](#) encuentran un *Odds Ratio* de ACR50 igual a 2,11 (95% IC 1,85 - 2,41), evidencia obtenida de 7 estudios y 3.973 pacientes. La eficacia para IFX, ADA, ETN, RTX y ABT fue obtenida a las 52 semanas (6 estudios) y para GLM a la semana 24. Todos los biológicos combinados con MTX mostraron mayor eficacia que MTX solo, excepto para GLM con un OR ACR50 igual a 1,50 (95% IC 0,99 - 2,25).

El número necesario a tratar para alcanzar el ACR50 fue de 5 para ETN (95% IC 4-6), 7 para ADA (95% IC 5-13), 7 para IFX (95% IC 5-12), 7 para ABT (95% IC 5-15) y 5 para RTX (95% IC 4-7). No se evaluó GLM en este subgrupo debido a que el 95% del intervalo de confianza del OR comprendió el efecto nulo.

El *Odds Ratio* de mTSS fue de 2,19 (95% IC 1,55 - 3,08) (5 estudios con 2.127 pacientes). Se encontró alta heterogeneidad de los estudios al combinar Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNFi) - ETN y ADA -, con otros biológicos - ABT y RTX -, alcanzando un índice de heterogeneidad  $I^2= 71\%$ . Sin embargo, al separar los grupos se eliminó la heterogeneidad ( $I^2=0\%$ ). Por su parte, en el caso de los TNFi la proporción de pacientes sin progresión radiográfica al año fue mayor que para el grupo con MTX solo, alcanzando un OR mTSS de 2,92 (95% IC 2,27 - 3,77). Del mismo modo, para los grupos de tratamiento con ABT y RTX el OR de mTSS fue mayor que para el grupo tratado con MTX solo, con un OR mTSS igual a 1,47 (95% IC 1,13 - 1,91).

## **FARMEs-IR**

### **Biológico + FARME vs biológico monoterapia**

En la revisión de [Callhoff et al. \(2013\)](#) se utilizaron 10 brazos de tratamiento de terapia combinada y 9 de monoterapia. La diferencia de medias (SMD) de la monoterapia comparada con controles fue de 0,53 (95% IC 0,26 - 0,80). El beneficio adicional de la terapia combinada fue de 0,003 (95% IC -0,20 - 0,21), estadísticamente no significativo ( $p=0,21$ ) lo que implica que la terapia combinada no es superior a la monoterapia en esta evaluación.

### **Biológico + FARME vs FARME**

Los resultados de [Nam et al. \(2014\)](#) arrojaron un RR ACR70 de 4,74 (95%IC 2,63 - 8,56) en 7 estudios y 3.130 pacientes. Todas las respuestas fueron a 6 meses excepto un estudio que fue a 12 meses.

## **MTX-IR**

### **Biológico + MTX vs MTX**

En este caso, [Nam et al. \(2014\)](#) encontraron un RR ACR70 de 4,07 (95%IC 3,21 - 5,17), para el cual se incluyeron 20 estudios con un total de 8.066 pacientes. Todos los estudios fueron de 6 meses excepto uno que fue de 12.

A su vez, [Pierreisnard et al. \(2013\)](#) encontraron un OR ACR50 de 4,82 (95%IC 3,83 - 6,08), en 16 estudios con 7.372 pacientes.

En el caso del NNT para lograr ACR50, los resultados de este estudio a las 52 semanas fue de 3 para ETN (95% IC 2-5), 3 para ADA (95% IC 3-4), 4 para CTZ (95% IC 3-4), 4 para TCZ (95% IC 4-4), 5 para IFX (95% IC 4-6), 5 para RTX (95% IC 4-8) y 4 para ABT (95% IC 4-6).

El OR de mTSS fue de 2,87 (95% IC 2,13 - 3,87) (un estudio evaluó solo TCZ).

### **Biológico + MTX vs Biológico**

En esta comparación [Nam et al. \(2014\)](#) encontraron un RR para ACR70 de 1,18 (95%IC 0,87 - 1,59) en 5 estudios con 1.653 pacientes. La respuesta fue medida a los 6 meses de tratamiento.

Los principales resultados para el subgrupo FARMES-IR se presentan en la Tabla N° 4, en ella se aprecia el resultado obtenido en cada RSL que agrupa a todos los biológicos y luego, el resultado obtenido para cada uno de ellos. Por su parte, la Tabla N° 5 detalla el listado de los ECACs incluidos en cada meta-análisis por RSL

**Tabla N° 4. Resultados obtenidos para los subgrupos FARMES-IR y MTX-IR, agrupados y por biológico.**

	FARMES-IR			MTX-IR		
	Biol vs FARME o Plac (SMD HAQ)  (Callhoff et al., 2013)	Biol + FARME vs Plac (SMD HAQ)  (Callhoff et al., 2013)	Biol + FARME vs FARME (RR ACR70)  (Nam et al., 2014)	Biol +MTX vs MTX (RR ACR70)  (Nam et al., 2014)	Biol +FARME vs FARME (OR ACR50)  (Pierreisnard et al., 2013)	Biol +FARME vs FARME (NNT ACR50)  (Pierreisnard et al., 2013)
<b>Grupal</b>	<b>0.48 (0.41, 0.56)</b>		<b>4.74 (2.63, 8.56)</b>	<b>4.07 (3.21, 5.17)</b>	<b>4.82 (3.83, 6.08)</b>	
ABT	0.42 ( 0.26, 0.58)			3.21 (1.79, 5.73)	4.18 (2.82, 6.17) 2.71 (1.54, 4.77) 2.84 (1.59, 5.07)	4 (4-6)
ADA	0.54 (0.45, 0.63)	0.51 (0.37, 0.65)	4.27 (2.26, 8.09)	4.82 (2.43, 9.57)	14.06 (5.00, 39.51) 6.77 (3.92, 11.71 )	3 (3-4)
CTZ	0.52 (0.35, 0.70)	0.52 (0.35, 0.70)	8.54 (0.74, 98.82)	8.52 (4.49, 16.15)	7.66 (4.44, 13.22) 14.96 (5.43, 41.21)	4 (3-4)
ETN	0.59 (0.32, 0.87)	0.60 (0.38, 0.83)	4.08 (0.77, 21.50)	9.82 (0.59, 163.15)	18.53 (2.36, 145.51)	3 (2-5)
GLM	0.28 (-0.20, 0.58)			3.29 (1.97, 5.52)	3.41 (1.90, 6.13)	
IFX	0.36 (0.08, 0.63)			5.17 (0.61, 43.54)	2.35 (1.33, 4.12) 5.68 (2.54, 12.71)	5 (4-6)
RTX	0.58 (0.44, 0.72)		4.00 (1.69, 9.44)	2.32 (1.15, 4.71)	3.45 (2.02, 5.90)	5(4-8)
TCZ			7.07 (3.98, 12.55)	5.51 (3.32, 9.14)	2.93 (1.28, 6.75) 5.20 (3.53, 7.67) 6.47 (3.84, 10.90) 6.13 (4.25, 8.84)	4(4-4)

Biol = medicamento biológico; IR = Respuesta inadecuada o no respuesta; SMD HAQ = Diferencia de medias estandarizada del HAQ; RR ACR70 = Riesgo relativo ACR70; OR ACR50 = Odds ratio ACR50 ;NNT= Numero necesario a tratar para obtener un ACR50. En paréntesis IC 95%.

**Tabla Nº 5. Ensayos clínicos incluidos en las RSL.**

<b>Callhoff et al., 2013</b>	<b>Nam et al., 2014</b>	<b>Pierreisnard et al., 2013</b>
<b>ABATACEPT</b>		
Westhovens 2009		
Genovese 2005		
Kremer 2006	Kremer 2006	Kremer 2006
Weinblatt 2006		
Takeuchi 2012		
	Schiff 2008	Schiff 2008
		Kremer 2005
	Kremer 2005	
<b>ADALIMUMAB</b>		
Bejarano 2008		
Breedveld 2006		
Detert 2012		
Kavanaugh 2012		
Van de Putte 2004		
Keystone 2004	Keystone 2004	Keystone 2004
Chen 2009		
Fleischmann 2012		
Miyasaka 2008		
Van de Putte 2003		
Weinblatt 2003	Weinblatt 2003	Weinblatt 2003
	Kim 2007	
	Furst 2003	
<b>ETANERCEPT</b>		
Emery 2008		
Emery 2009		
Combe 2006	Combe 2006	
Klareskog 2004	Klareskog 2004	
Moreland 1999		
Weinblatt 1999	Weinblatt 1999	Weinblatt 1999
<b>CERTOLIZUMAB</b>		
Keystone 2008	Keystone 2008	Keystone 2008
Smolen 2009	Smolen 2009	Smolen 2009
Weinblatt 2012		
	Choy 2012	
	Kang 2012	

Callhoff et al., 2013	Nam et al., 2014	Pierreisnard et al., 2013
	Yamamoto 2011	
	Smolen 2011	
<b>GOLIMUMAB</b>		
Keystone 2008		
Smolen 2009		
Tanaka 2011		
	Keystone 2009	Keystone 2009
	Kremer 2010	
	Tanaka 2012	
<b>INFLIXIMAB</b>		
StClair 2004		
Quinn 2005		
Lipsky 2000		Lipsky 2000
	Schiff 2008	Schiff 2008
	Maini 1999	
<b>RITUXIMAB</b>		
Rigby 2011		
Keystone 2008		
Emery 2006	Emery 2006	Emery 2006
Strand 2006		
	Edwards 2004	
	Emery 2010	
<b>TOCILIZUMAB</b>		
	Smolen 2008	Smolen 2008
		Maini 2006
	Kremer 2011	Kremer 2011
	Genovese 2008	Genovese 2008

## Discusión

El objetivo de esta revisión de RSL fue analizar la evidencia en relación a la eficacia de los agentes biológicos en el tratamiento de la AR, en pacientes refractarios a terapia previa con FARMES. Sin embargo, aun cuando fue un criterio de exclusión de los estudios, las revisiones seleccionadas incluían las comparaciones en el subgrupo FARMES *naive* y MTX *naive*, cuyos resultados fueron incorporados en este análisis para demostrar la superioridad de efecto en el subgrupo de pacientes que han recibido previamente FARMES.

Independiente del tipo de resultado o *outcome* utilizado para determinar eficacia y las medidas de efecto utilizadas, los estudios son consistentes en concluir mayor eficacia de la terapia biológica asociada a FARMES al comparar con FARMES en monoterapia (incluido MTX). Esta superioridad es

aún mayor cuando esta terapia de biológico asociada a un FARME (entre ellos MTX), se administra a pacientes que han fracasado previamente o han respondido inadecuadamente a terapia previa con FARME (FARMEs-IR, MTX-IR). Solo una revisión compara biológico en monoterapia versus FARMEs, demostrándose superioridad de efecto del primero, el cual, al igual que la comparación anterior, es mayor en el grupo FARMEs-IR.

En relación a diferencias de eficacia entre biológicos en los subgrupos y comparaciones de interés, las revisiones también son consistentes en concluir que no se evidencian diferencias significativas entre ellos. Los NNT reportados por Pierreisnard et al. (2013), no presentaron diferencias significativas entre distintos agentes biológicos. Del mismo modo, Callhoff et al. (2013) incluyeron el tipo de biológico como una variable categórica para detectar posibles diferencias entre biológicos, sin embargo, los resultados no fueron significativos.

No obstante lo anterior, en Callhoff et al. (2013) se evidencia que golimumab fue el biológico que mostró menor eficacia en ambos subgrupos (FARMEs *naive* y FARMEs-IR) y en Pierreisnard et al. (2013) se obtuvo un resultado no significativo para el mismo agente (GLM) en el subgrupo MTX *naive*. Sin embargo, en este último, los resultados obtenidos para GLM fueron a 24 semanas, en tanto que para el resto de los biológicos fue a las 52 semanas.

Por otra parte, dentro de los biológicos que mostraron mayor eficacia destacan ETN y RTX en el estudio de Callohoff et al. (2013), para ambos subgrupos.

Un aspecto no abordado en ninguna de las tres RSL, es la seguridad de los agentes biológicos. No se mencionan resultados de efectos adversos, abandono o interrupción de las terapias debido a ellos. Información que puede estar limitada al considerar la duración máxima de los ECACs incluidos (12 meses). Se hacen necesarios estudios de efectividad o reportes de efectos adversos en sistemas con fármaco-vigilancia<sup>1</sup> para tener más información en este sentido.

Una limitación de esta revisión fue que, por tratarse de una revisión de RSL, las poblaciones en estudio no son homogéneas. Se presentan diferencias en relación al tipo de FARME utilizado, comparaciones entre diferentes esquemas posológicos, diferencias en el estado de la enfermedad de los pacientes, tiempo de duración de la AR y tiempo de exposición a los FARMEs para definir respuesta inadecuada. Los autores no abordan este aspecto con los correspondientes análisis de sensibilidad.

No obstante las limitaciones del estudio y la calidad de las revisiones incluidas (media), la evidencia obtenida a partir de cada uno de los resultados que agrupan el efecto de todos los biológicos en las tres revisiones incluidas, y a partir de los resultados para cada biológico en particular, es posible establecer la superioridad (en el período de seguimiento de los ensayos clínicos revisados) de la terapia combinada de agentes terapéuticos biológicos asociados a un FARME (incluido MTX), en pacientes adultos refractarios a terapia previa con FARMEs, en relación a la terapia habitual sin biológicos.

---

<sup>1</sup> En nuestro país la Farmacovigilancia se realiza en ANAMED del Instituto de Salud Pública

# REVISIÓN DE ESTUDIOS DE COSTO-EFECTIVIDAD DEL USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE HAN FRACASADO A TERAPIA CON FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD.

## Objetivo

El propósito de esta revisión fue reportar la literatura de costo-efectividad del uso de agentes biológicos en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), refractarios a fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

## Pregunta

La pregunta de investigación relevante es:

¿Es costo efectivo introducir biológicos en el tratamiento de pacientes adultos con AR refractarios a FARMEs, en relación al tratamiento habitual con FARMEs?

## Métodos

Se llevó a cabo una revisión de literatura de estudios de evaluación económica, realizando una búsqueda sistemática en dos bases de datos: *MEDLINE* y *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* de la Universidad de York. Esta última incluye dos bases relevantes para Evaluación Económica de intervenciones en salud. La base de *Health Technology Assessment (HTA)* y la base *National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED)*.

Para facilitar el análisis posterior de transferibilidad de resultados al contexto chileno, la búsqueda se enfocó en pacientes adultos con AR y medicamentos biológicos con registro sanitario en nuestro país. Se buscó evaluaciones económicas (EE) que además de reportar *outcomes* clínicos relativos a la condición, reportaran *outcomes* genéricos tanto en *Quality-adjusted Life-years (QALY ganadas)* como en *Disability-adjusted Life-years (DALY evitadas)*. Las ventajas de los *outcomes* genéricos por sobre aquellos relativos a la condición, son: primero que permiten comparar EE para diferentes condiciones y segundo, que estos resultados se pueden comparar con un umbral de costo-efectividad preestablecido, pudiendo así establecer si el resultado es eficiente o no en el contexto de interés.

La estrategia de búsqueda privilegió la especificidad, usando los filtros disponibles según las capacidades de las bases de datos.

## Criterios de inclusión de estudios

Estudios de evaluaciones económicas, que cumplan las siguientes características:

- Población: Pacientes adultos con AR refractarios a terapia con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs)
- Intervenciones: agentes biológicos con registro sanitario en Chile, administrados solos o en combinación con un FARME: infliximab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA), abatacept (ABT), golimumab (GLM), rituximab (RTX) y/o tocilizumab (TCZ)
- Comparación: biológicos en monoterapia o combinados con FARMEs versus FARMEs o placebo
- Medida de resultado u *outcome*: QALYs o DALYs

## Criterios de exclusión

- Evaluaciones económicas que evalúen biológicos en problemas de salud diferentes a AR
- EE que solamente comparen biológicos entre sí (no contra FARMES)
- Pacientes no refractarios a FARMES o que no han recibido previamente FARMES
- EE que expresan *outcomes* en medidas de resultados diferente a QALY o DALY
- Estudios publicados antes del año 2005.

## Estrategia de búsqueda en **MEDLINE**

- Población: *Rheumatoid Arthritis*
- Fármacos: infliximab OR etanercept OR adalimumab OR abatacept OR golimumab OR rituximab OR tocilizumab OR *Biological treatments*
- *Outcomes*: QALY OR DALY
- Tipo de estudio: *Cost-effectiveness Analysis OR Cost-utility Analysis OR Economic Evaluation*
- Límites: población, fármacos y *outcome* exigido en *abstract*

## Estrategia de búsqueda en CRD

- Población: *Rheumatoid Arthritis*
- Fármacos: infliximab OR etanercept OR adalimumab OR abatacept OR golimumab OR rituximab OR tocilizumab OR *Biological treatments*
- Tipo de estudio: *Cost-effectiveness Analysis OR Cost-utility Analysis OR Economic Evaluation*
- Límites: no es posible limitar la búsqueda a *abstract* por lo que se optó por "*any field*"
- No se limitó por año.

Una de las características de esta base de datos es que no permite cruzar más de tres tipos de términos simultáneamente. Por lo que la revisión posterior de *abstracts* tuvo por objeto verificar además el cumplimiento de *outcomes* específicos (QALY o DALY).

La aplicación y resultados de la búsqueda de MEDLINE, que se muestra a continuación en Cuadro N° 1, da cuenta de 20 artículos seleccionados para revisión de *abstracts*.

## Cuadro N° 1: Resultados de la búsqueda en *MEDLINE*

Ovid Technologies, Inc. Email Service

Search for: 5 and 16 and 17

Results: 20

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid

OLDMEDLINE(R) <1946 to Present>

### Search Strategy:

---

1 (infliximab or etanercept or adalimumab or abatacept or golimumab or rituximab or tocilizumab).tw. (11734)

2 limit 1 to abstracts (10243)

3 biological treatment\*.mp. (2515)

4 Rheumatoid Arthritis.mp. or Arthritis, Rheumatoid/ (104869)

5 limit 4 to abstracts (68207)

6 (Cost-effectiveness or cost-utility or Economic Evaluation).tw. (38546)

7 limit 6 to (abstracts and yr="2003 -Current") (23764)

8 Cost-effectiveness.mp. or Cost-Benefit Analysis/ (74854)

9 limit 8 to abstracts (56250)

10 (QALY\* or DALY\*).tw. (6441)

11 limit 10 to abstracts (6278)

12 (Quality-adjusted Life-years or Disability-adjusted Life-years).mp. [mp=title, abstract, original title, name of

substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier] (9209)

13 limit 12 to abstracts (8155)

14 11 or 13 (9716)

15 7 or 9 (57631)

16 2 or 3 (12720)

17 14 and 15 (6996)

18 5 and 16 and 17 (20)

Por otro lado, tanto la aplicación como el número de artículos que arrojó la búsqueda en CRD se muestra en el Cuadro N° 2.

**Cuadro N° 2: Resultados de la búsqueda en CRD**

Results for: ((cost-effectiveness OR economic evaluation) AND (rheumatoid Arthritis) AND (infliximab OR etanercept OR adalimumab OR abatacept OR golimumab OR rituximab OR tocilizumab OR Biological treatments)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA

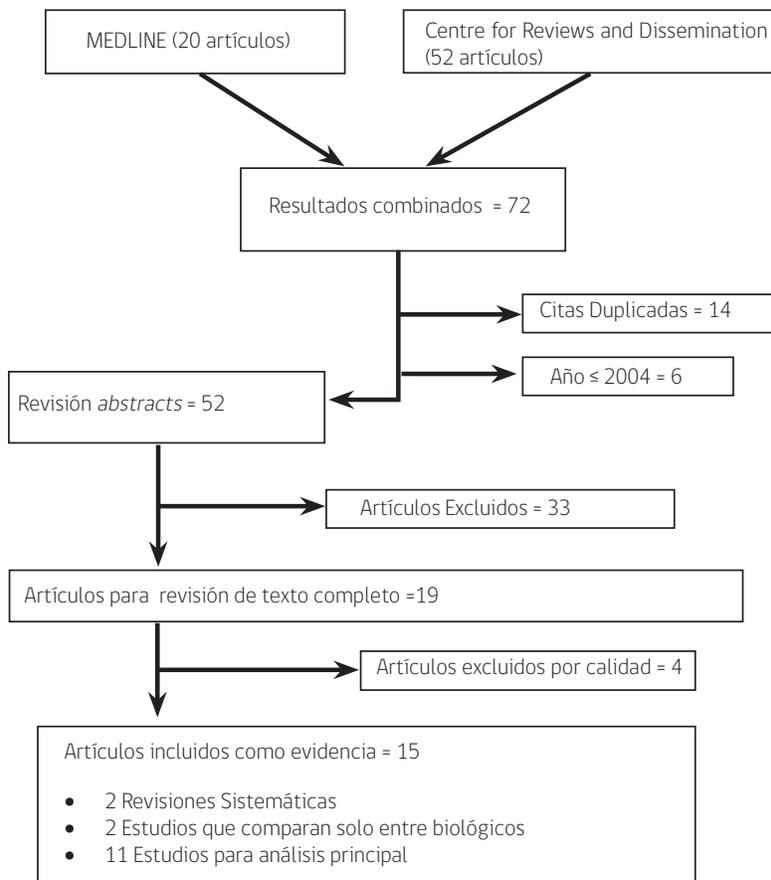
52 results

**Revisión de *abstracts* y selección de estudios**

Los artículos repetidos en las dos bases de datos fueron 14 y aquellos que fueron publicados antes del año 2005 fueron 6. Todos ellos se excluyeron por la potencial obsolescencia de los datos. Los *abstracts* de los 52 artículos restantes fueron revisados paralelamente por dos investigadoras, en que las diferencias fueron resueltas por consenso. Esta revisión buscaba verificar que se trataba de la población de interés (pacientes adultos con AR sin respuesta a FARMes), de los estudios apropiados (análisis de costo-efectividad [ACE] y análisis de costo-utilidad [ACU]), de los comparadores apropiados (biológicos autorizados en Chile versus FARMes) y que reportaran los *outcomes* de interés (QALY o DALY).

El siguiente diagrama muestra la secuencia y número de artículos seleccionados para el análisis.

**Figura N° 1: Diagrama de búsqueda y selección de artículos.**



De la revisión de *abstracts*, se seleccionaron 19 artículos para revisión de texto completo. De éstos, dos estudios se identificaron como Revisiones (Malottki et al., 2011 y Bagust et al., 2009), por lo que se excluyeron del análisis de criterios de comparabilidad y calidad (criterios *knock out*), que se explica más adelante.

Otros dos estudios se detecta que comparan la eficiencia sólo entre biológicos y no contra FARMES: Diamantopoulos et al., 2012 y Wailoo et al., 2013. Estos cuatro artículos señalados se incluyen como evidencia ya que permiten orientar las comparaciones posteriores, sin embargo su revisión se mantuvo separada del análisis principal.

De esta manera, 15 artículos fueron analizados en primera instancia de acuerdo a los tres criterios generales *knock out* de Welte et al. (2004), los que permiten identificar (1) si la tecnología analizada en los estudios es comparable con la tecnología de interés a evaluar en el país, (2) si el comparador que usa cada estudio es válido en Chile en este caso y (3) si el estudio posee una calidad aceptable. La calidad de los estudios se evaluó de acuerdo al *Check-list* para Valorar Evaluaciones Económicas, propuesto por Drummond et al., (2005).

## Evaluación de calidad de los estudios

En relación a la primera barrera que surge de los tres criterios generales de *knock out*, los 15 estudios pasaron este criterio, ya que por lo demás, este fue un criterio de búsqueda e inclusión de estudios. El segundo criterio *knock out* no fue cumplido por el estudio de Davies et al. (2009), en el cual los pacientes no son refractarios a FARMES.

La Tabla Nº 1 muestra la aplicación de los criterios generales *knock out* en los 15 estudios.

**Tabla Nº 1: Resultado de la aplicación de los criterios *knock out***

Estudios	La tecnología relevante <b>NO</b> es comparable con aquella de interés	El comparador utilizado <b>NO</b> es comparable con el que se utiliza en Chile	El estudio <b>NO</b> posee una calidad aceptable
Bansback et al. 2005	Sí es comparable	Sí es comparable	Sí posee calidad
Barbieri et al. 2005	Sí es comparable	Sí es comparable	Sí posee calidad
Brennan et al. 2007	Sí es comparable	Sí es comparable	Sí posee calidad
Chen et al. 2006	Sí es comparable	Sí es comparable	Sí posee calidad
Davies et al. 2009	Sí es comparable	<b>No es comparable</b>	Sí posee calidad
Kobelt et al. 2011	Sí es comparable	Sí es comparable	Sí posee calidad
Lekander et al. 2010	Sí es comparable	Sí es comparable	Sí posee calidad
Lekander et al. 2013a	Sí es comparable	Sí es comparable	Sí posee calidad
Lekander et al. 2013b	Sí es comparable	Sí es comparable	<b>No posee calidad</b>
Sany et al. 2009	Sí es comparable	Sí es comparable	<b>No posee calidad</b>
Soini et al. 2012	Sí es comparable	Sí es comparable	Sí posee calidad
Tanno et al. 2006	Sí es comparable	Sí es comparable	Sí posee calidad
Vera-Lloch et al. 2008	Sí es comparable	Sí es comparable	Sí posee calidad
Virkki et al. 2008	Sí es comparable	Sí es comparable	<b>No posee calidad</b>
Wu et al. 2012	Sí es comparable	Sí es comparable	Sí posee calidad

Con respecto al tercer criterio *knock out*, se considera que 3 estudios no poseen una calidad aceptable para el análisis principal, ya que no corresponden a estudios de costo-efectividad propiamente tal. Lekander et al. (2013b), analizan diferencias en resultados de costo-efectividad al usar distintos tipos de bases de datos de pacientes. Sany et al. (2009) llevan a cabo un análisis observacional antes-después de la introducción de infliximab, en que el horizonte es de sólo 3 años; no realizan análisis incremental y no evalúan la incertidumbre. Por su parte, Virkki et al. (2008) no evalúan comparación de alternativas, sino que analizan los efectos del uso de infliximab en pacientes seleccionados a entrar en un estudio, donde aquellos que reciben el biológico no son comparables en sus características con aquellos que no lo reciben. Un detalle de la aplicación del *check-list* de M. Drummond se encuentra en Anexo N° 1.

Por lo tanto, 11 estudios se considera que poseen una calidad adecuada y son incluidos en el análisis principal (Lekander et al., 2013a; Soini et al., 2012; Wu et al., 2012; Kobelt et al., 2011; Lekander et al., 2010; Vera-Lloch et al., 2008; Brennan et al., 2007; Chen et al., 2006; Tanno et al., 2006; Bansback et al., 2005; Barbiero et al., 2005).

El análisis de calidad de la evidencia, de acuerdo al *check-list* de Drummond et al. (2005) (ver Anexo N° 1 por detalles), arroja que los estudios incluidos plantean una pregunta bien definida que responde a la evaluación de interés, examinan los costos y resultados de cada alternativa o estrategia de intervención comparada, especificando la perspectiva y el contexto particular del análisis. Las alternativas evaluadas consideraron el uso de biológicos en pacientes adultos con AR como tratamiento posterior al haber fallado uno o más fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs), en comparación con la estrategia de tratamiento de FARMEs sin biológicos.

La efectividad de las intervenciones se estableció a partir de ensayos clínicos randomizados en ocho de los once estudios incluidos, sin ser mayoritariamente específicos sobre en qué medida el protocolo del estudio refleja lo que podría ocurrir en la práctica clínica habitual. Sin embargo, en los casos de Lekander et al., (2013a); Lekander et al., (2010) y Brennan et al., (2007), se derivan los datos de efectividad de registros nacionales de pacientes con AR con periodos de seguimiento adecuado. A su vez, todos excepto Vera-Llonch et al. (2008) y Brennan et al. (2007) se basaron en revisiones de estudios clínicos, aunque en algunos casos no hay claridad sobre si las revisiones fueron sistemáticas. Dado que los ensayos clínicos disponibles no proveen toda la información necesaria para determinar la efectividad, nueve estudios incluidos utilizaron estudios observacionales para recoger algunos aspectos, identificando - en la mayoría de ellos - el sesgo potencial en los resultados. Este es uno de los puntos más difíciles de evaluar ya que la construcción de QALYs requiere de la vinculación de *outcomes* intermedios (HAQ, ACR20/50/70 y DAS28 [*Disease Activity Score*]) con *outcomes* genéricos que reflejen el impacto en calidad de vida y por períodos más prolongados que lo observado en los estudios clínicos. En varios casos se establecen correlaciones (indirectas) entre los resultados clínicos y estados de salud medidos por instrumentos genéricos tales como la encuesta europea de calidad de vida de 5 dimensiones (EQ-5D); el formulario SF-36 (*short form* de 36 preguntas) y la escala visual análoga (EVA). Por otra parte, se debe tener en cuenta que los estudios utilizan diversos supuestos (más o menos justificados) de cómo los resultados de eficacia se extrapolan a todo el horizonte temporal del estudio.

La mayoría de los estudios incluidos identificaron óptimamente el tipo de costos considerados en el análisis y las fuentes nacionales de donde los obtuvieron. Si bien todos incluyeron al menos los costos desde la perspectiva del prestador público de salud, algunos estudios excluyeron costos que consideraron que no influían en las comparaciones de interés. Por su parte, en términos generales resultó difícil comprobar que en todos los estudios los costos unitarios incluyen los costos de capital.

Los análisis de costo-efectividad fueron aplicados de manera adecuada en los estudios incluidos, presentando los resultados con medidas incrementales de costos y efectividad. Los costos y resultados fueron descontados a valor presente. Si bien 4 estudios no justificaron la tasa de descuento utilizada, en la mayoría de los países incluidos existe un *caso de referencia* para evaluaciones económicas que determina la tasa de descuento que se debe usar.

Todos los estudios aplicaron análisis de sensibilidad determinísticos y siete aplicaron análisis probabilísticos, aún cuando la mayoría no presenta justificación para los rangos de los parámetros usados.

Prácticamente todos los estudios (8 de 11) discutieron sus resultados con otras investigaciones similares identificando las principales diferencias metodológicas y discutiendo la generalización de los resultados a otros contextos. Por su parte, siete estudios discutieron los factores de implementación y seis sobre los aspectos éticos o de equidad, que pueden influir en las decisiones a tomar sobre la tecnología analizada.

## **Características de las evaluaciones económicas incluidas**

### **Extracción de datos y análisis**

Las características de los 11 estudios incluidos para el análisis central, se identificaron a partir de una planilla de extracción de datos. La Tabla N° 2, resume las principales características de estos estudios.

Como se puede observar, cuatro estudios fueron realizados en el contexto de Suecia, tres del Reino Unido, uno de Finlandia, uno de EE.UU., uno de China y uno de Japón. Todos los estudios usan modelos (la mayoría de Markov y micro simulación a nivel de pacientes) para proyectar los costos y los efectos de las estrategias comparadas, en un horizonte temporal que abarca la sobrevivencia de los pacientes (aunque 4 estudios usan horizontes temporales menores). Sin bien se buscaba estudios que reportan outcomes finales en QALYs o DALYs, todos los estudios seleccionados usan sólo QALYs.

Los estudios presentan sus resultados en euros (€), libras esterlinas (£), yenes japoneses (¥) y dólares estadounidenses (USD). Los valores monetarios corresponden a años que fluctúan entre el 2000 y 2011. Nótese que si bien se trató de excluir estudios publicados con anterioridad al 2005, cuatro artículos seleccionados (por ende publicados después del año 2005), corresponden a estudios realizados entre el año 2000 y año 2004. Finalmente, se puede apreciar que más de la mitad de los estudios fue financiada directamente por la industria farmacéutica, mientras que algunos estudios son financiados por entidades gubernamentales y/o académicas.

**Tabla N° 2: Principales características de los estudios Incluidos**

Estudio, año	País	Comparadores				Tipo de modelo usado	Horizonte temporal	Outcomes intermedios	Moneda, año ICER	Financiamiento
		Tto. Biológico + FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo	Tto. Biológico sin FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo	Etanercept + FARMES vs. FARMES solo	Etanercept sin FARMES vs. FARMES solo					
<b>L e k a n - d e r e t a l . 2013a</b>	Suecia	Tto. Biológico + FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo	Tto. Biológico sin FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo	Etanercept + FARMES vs. FARMES solo	Etanercept sin FARMES vs. FARMES solo	Modelo Markov de cohorte	20 años	HAQ, DAS28	Coronas suecas (SEK) convertidas a Euros, 2011	Wyeth (ahora Pfizer)
<b>S o i n i e t a l . 2012</b>	Finlandia	Tocilizumab + MTX vs. MTX solo	Etanercept + MTX vs. MTX solo	Adalimumab + MTX vs. MTX solo	Modelo probabilístico de muestreo a nivel de paciente (individual)	De por vida	De por vida	ACR20	Euros, 2010	Roche Oy, Finlandia. Productor de Tocilizumab.
<b>W u e t a l . 2012</b>	China	Infliximab (seguido de FARMES) vs. FARMES solo	Etanercept (seguido de FARMES) vs. FARMES solo	Adalimumab (seguido de FARMES) vs. FARMES solo	Modelo Markov de cohorte	De por vida	De por vida	ACR20, ACR50, HAQ	USD, 2011	Shanghai Hospital Association, el National Natural Sciences Foundation of China y el Shanghai Natural Sciences Foundation
<b>K o b e l t e t a l . 2011</b>	Suecia	Etanercept + MTX (continúa con mitad de dosis de ETAN si hay remisión) vs. MTX (sigue con otros FARMES si discontinúa MTX)				Modelo Markov	10 años	HAQ, DAS28	Euros, 2008	Wyeth/Pfizer
<b>L e k a n - d e r e t a l . 2010</b>	Suecia	Infliximab + FARMES vs. Progresión natural de la enfermedad + FARMES				Modelo Markov de cohorte	20 años (se infiere)	HAQ, DAS28	Coronas suecas (SEK) convertidas a Euros, 2011	Schering-Plough AB con participación en diseño e interpretación de resultados
<b>V e r a - L l o n c h e t a l . 2008</b>	EEUU (implícito)	Abatacept + MTX vs. MTX solo				Microsimulación de cohorte a nivel de paciente	10 años y de por vida	HAQ-DI	USD, 2006	Bristol Squibb Myers

Estudio, año	País	Comparadores				Tipo de modelo usado	Horizonte temporal	Outcomes intermedios	Moneda, año ICER	Financiamiento
<b>Brennan et al. 2007</b>	Reino Unido	Tto. Biológicos + FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX) vs. FARMES (HCQ, MTX, sales de oro, SSZ y LFL).				Modelo de simulación a nivel de paciente (individual)	De por vida	HAQ, DAS28 y SF-36	Libras esterlinas, 2004	La British Society for Rheumatology (BSR) contrató a la Universidad de Manchester para este estudio. BSR recibe fondos de la industria farmacéutica en UK
		Adalimumab + MTX vs. FARMES	Etanercept solo vs. FARMES	Etanercept + MTX vs. FARMES	Infliximab + MTX vs. FARMES					
<b>Chen et al. 2006</b>	Reino Unido	Adalimumab solo vs. FARMES	Etanercept solo vs. FARMES	Etanercept + MTX vs. FARMES	Infliximab + MTX vs. FARMES	Modelo de simulación individual	De por vida	Libras esterlinas, 2004	'HTA Programme en nombre de NICE	
<b>Tanno et al. 2006</b>	Japón	Etanercept seguido de FARMES vs. Secuencia de FARMES				Modelo Markov de cohorte	De por vida	ACR20, HAQ, tasa de mortalidad	Yen japonés, 2005	Ministerio de Educación y Ministerio de Salud de Japón
<b>Bansback et al. 2005</b>	Suecia	Adalimumab solo vs. FARMES	Etanercept solo vs. FARMES	Etanercept + MTX vs. FARMES	Infliximab + MTX vs. FARMES	Modelo de simulación probabilística basado en pacientes, con estados de transición.	De por vida	ACR20/50/70 HAQ-DI, tasas std. de mortalidad, tasa de efectos adversos	Euros, 2001	Laboratorios Abbott
		Adalimumab + MTX vs. FARMES	Etanercept solo vs. FARMES	Etanercept + MTX vs. FARMES	Infliximab + MTX vs. FARMES					
<b>Barbieri et al. 2005</b>	Reino Unido	Infliximab + MTX vs. MTX solo				Modelo Markov estacionario	De por vida	ACR 20 y 50 HAQ, DAS28	Libras esterlinas, 2000	Entidades académicas

Para analizar los estudios, además de su calidad metodológica y transferibilidad al contexto nacional, se tuvo en cuenta que los resultados monetarios se presentan en valores de distintos años y monedas, por lo cual fue necesario hacer las conversiones y actualizaciones necesarias de estos valores para poder compararlos en una moneda y momento único del tiempo. Para esto se definió usar USD del año 2013. Cada estudio se trabajó en su moneda y año de origen, los valores monetarios fueron actualizados por el IPC de cada país bajo análisis entre el año de los datos presentados en el estudio y el año 2013. Finalmente los valores se transformaron a USD del 2013, usando las respectivas paridades cambiarias.

## **Resultados de costo–efectividad de la literatura**

Los supuestos utilizados para valorar y estimar tanto los costos como los *outcomes* es lo que más diferencias podrían generar entre los estudios. Gran parte de ellos explica que la estimación de las utilidades, para calcular los QALYs, se realiza a través de transformaciones lineales entre los valores de alguna medida de utilidad (o calidad de vida) y los puntajes del HAQ, aplicando diversos supuestos sobre la relación de los puntajes EVA, HAQ, ACR20/50/70 y los DAS28.

En cuanto a los costos, es relevante considerar que los países desarrollados pueden tener costos médicos y de administración de los biológicos superiores a los de países menos desarrollados y existir diversas capacidades de negociación con respecto al precio de los medicamentos. Por ejemplo, en China los precios de los servicios médicos son mucho más bajos que en los países occidentales (el servicio de enfermería en hospitalización es menor a 3 dólares) (Wu et al., 2012). Sin embargo, los costos de los biológicos son mucho más altos que en Europa (etanercept es un 80% más caro, infliximab y adalimumab son 45% más caros) (Wu et al. 2012). Además, en varios casos no queda claro si los costos unitarios incluyen los costos de capital, los cuales deberían estar considerados.

No todos los estudios presentan los costos de tratamiento en el mismo formato ni nivel de detalle. El costo de los fármacos es sin duda el componente principal del costo de tratamiento de la AR con agentes biológicos. Con el objetivo de tener una mejor apreciación de cómo los costos de tratamiento varían entre estudios y países, la Tabla N° 3 resume los datos que presentan siete de los 11 estudios, con su respectiva actualización a USD del 2013.

**Tabla N° 3: Costos anuales de tratamiento de la AR**

	<b>Estrategias</b>	<b>Euros, 2011</b>	<b>USD, 2013</b>
	<b>Lekander et al. 2013a (Suecia)</b>	Adalimumab	15.802
Etanercept (Monoterapia, 1 <sup>er</sup> año)		16.203	23.350
Etanercept (Terapia combinada, 1 <sup>er</sup> año)		15.650	22.553
Infliximab 1 <sup>er</sup> año		15.445	22.258
<b>Lekander et al. 2010 (Suecia)</b>	<b>Estrategias</b>	<b>Euros, 2007</b>	<b>USD, 2013</b>
	Infliximab+MTX 1 <sup>er</sup> año	12.201	19.155
	Infliximab+MTX 2 <sup>do</sup> año en adelante	12.141	19.061
	MTX	24	38
<b>Vera-Llonch et al. 2008 (EEUU)</b>	<b>Estrategias</b>	<b>USD, 2006</b>	<b>USD, 2013</b>
	Abatacept+MTX 1 <sup>er</sup> año	19.987	22.437
	Abatacept+MTX 2 <sup>do</sup> año en adelante	17.402	19.535
	MTX	600	674
<b>Brennan et al. 2007 (Reino Unido)</b>	<b>Estrategias</b>	<b>Libras, 2004</b>	<b>USD, 2013</b>
	Tto Biológico+FARMEs 1 <sup>er</sup> año	14.847	27.006
	Tto Biológico+FARMEs 2 <sup>do</sup> año	14.143	25.726
<b>Tanno et al. 2006 (Japón)</b>	<b>Estrategias</b>	<b>Yen, 2005</b>	<b>USD, 2013</b>
	Etanercept	1.631.905	14.575
	MTX	58.421	522
<b>Bansback et al. 2005 (Suecia)</b>	<b>Estrategias</b>	<b>Euros, 2001</b>	<b>USD, 2013</b>
	Adalimumab	16.188	27.731
	Etanercept	16.188	27.731
	Infliximab 1 <sup>er</sup> año	13.305	22.792
	Infliximab 2 <sup>do</sup> año en adelante	10.964	18.782
<b>Barbieri et al. 2005 (Reino Unido)</b>	<b>Estrategias</b>	<b>Libras, 2000</b>	<b>USD, 2013</b>
	Tratamiento Infliximab+MTX 1 <sup>er</sup> año	12.781	25.482
	Tratamiento Infliximab+MTX 2 <sup>do</sup> año en adelante	11.681	23.289
	MTX	4.981	9.931

Como se puede apreciar, los costos con cualquier agente biológico varían entre USD 14.575 (estrategia de ETAN en Japón) y USD 27.731 (estrategia de ADA y de ETAN en Suecia) (dólares del año 2013). Los costos de los primeros años con algunos biológicos son superiores a los costos de años subsiguientes. Los valores de metotrexato (MTX) no son directamente comparables entre estudios ya que en el caso de Barbieri et al., (2005) que presenta un costo muy superior, éste se refiere al tratamiento completo con esa estrategia, incluyendo los eventos de hospitalización asociados a la efectividad limitada del medicamento (y no solo el medicamento).

## Razón Incremental de Costo-Efectividad

Los estudios de costo-efectividad resumen sus resultados a través de la razón incremental de costo-efectividad (ICER en inglés). El ICER representa el costo incremental por unidad de *outcome* adicional que se consigue al transitar de un programa (usualmente menos efectivo) a otro programa (usualmente más efectivo, pero también más caro), de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$ICER [P2 / P1] = \frac{CostoP2 - CostoP1}{Outcome P2 - Outcome P1}$$

En el caso específico de esta revisión, el ICER representa el costo adicional de cambiarse de una terapia que incluye sólo FARMES (incluido MTX) a una terapia con biológicos, por cada año de vida ajustado por calidad (QALY) adicional que se consigue.

El resultado del ICER responde a una serie de factores que incluyen tanto aspectos metodológicos como del abordaje específico de modelamiento, pasando por la definición y uso de supuestos. Es por esto que los estudios informan sus resultados en rangos de sensibilidad que buscan ilustrar la incertidumbre asociada a los resultados obtenidos. Por otro lado, el ICER por sí sólo no permite concluir si la intervención es o no costo-efectiva. Los países usan para este efecto umbrales por QALY ganada (disposición a pagar por QALY), ya sea referenciales u oficiales para el respectivo país bajo análisis. Así, si el ICER está bajo el umbral se concluye que la intervención es costo-efectiva, de lo contrario su costo-efectividad (y por ende su potencial cobertura) es cuestionada para el contexto de análisis.

Dado que cada estudio presenta más de un ICER, los cuales responden a distintos escenarios de análisis, a diversas alternativas evaluadas, a distintas perspectivas usadas y a otros factores como diferentes tasas de descuento, se tomó para cada estudio el/los ICER relevantes para nuestro contexto.

En los 11 estudios analizados se da cuenta de un total de 51 ICERs. De éstos, 26 ICERs son potencialmente relevantes para nuestro contexto. La Tabla N° 4 muestra los 26 resultados, incluyendo una comparación de ICER en USD del 2013. Por otro lado, el Anexo N° 2 muestra el detalle del total de 51 ICERs reportados en los 11 estudios.

**Tabla N° 4: Resultados de los estudios analizados (focalización en ICERs relevantes)**

Estudios	ICER (razón incremental de costo-efectividad) \$/QALY				Rangos del ICER Análisis de Sensibilidad		Umbrales de Costo-Efectividad (C-E)
	Comparadores	Euros, 2011	USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Euros, 2011	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Umbral de costo-efectividad	
Lekander et al. 2013a. Suecia (3% costos y QALYs)	Tto. Biológico + FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo. (Persp. Sistema)	€71.781/Q	103.443,29				
	Tto. Biológico sin FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo. (Persp. Sistema)	€102.064/Q	147.083,99	Rango con todos los escenarios y perspectivas (AS determinístico): € 32.124/Q - € 165.843/Q	46.294	238.996	SEK 600.000 por QALY = € 65.000 por QALY
	Etanercept + FARMES vs. FARMES solo. (Persp. Social)	€ 49.879/Q	71.880,41				
	Etanercept sin FARMES vs. FARMES solo. (Persp. Social)	€ 64.908/Q	93.538,64				
Soini et al. 2012. Finlandia (3% costos y QALYs)	Comparadores	Euros, 2010	USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Euros, 2010	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Umbral de costo-efectividad	
	Tocilizumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema)	€ 17.057/Q	24.336,58	€ 7.373/Q - € 42.578/Q	10.520	60.749	No se establece un umbral de C-E para Finlandia. Se hacen comparaciones con umbrales de € 20.000 y € 30.000 por QALY
	Etanercept+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema)	€ 20.754/Q	29.611,39	€ 8.643/Q - € 50.048/Q	12.332	71.407	
	Adalimumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema)	€ 21.349/Q	30.460,32	No los reportan			
Comparadores	USD, 2011	USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: USD, 2011	USD, 2013 (\$/QALY)	Umbral de costo-efectividad		
Wu et al. 2012. China (3% costos y QALYs)	Infliximab vs FARMES. (Persp. Sistema)	\$ 26.813,8/Q	30.300,05				3*PIB Per-cápita de China = USD 11.034 por QALY. 3*PIB Per-cápita de Shanghai = USD 38.376 por QALY
	Adalimumab vs FARMES. (Persp. Sistema)	\$ 57.925,6/Q	65.456,91	Rangos de análisis de sensibilidad no están disponibles para resultados del ICER			
	Etanercept vs FARMES. (Persp. Sistema)	\$ 77.394/Q	87.456,53				
Kobelt et al. 2011. Suecia (3% costos y QALYs)	Comparadores	Euros, 2008	USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Euros, 2008	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Umbral de costo-efectividad	
	Etanercept+MTX (seguido de ETAN/MTX media dosis) vs MTX. (Perspectiva pagador -solo costos directos)	€ 34.105/Q	54.504,30	-	-	€ 65.000 por QALY (adoptado Lekander et al. 2013a)	

Estudios	ICER (razón incremental de costo-efectividad) \$/QALY				Rangos del ICER Análisis de Sensibilidad		Umbral de Costo-Efectividad (C-E)
	Comparadores	Precios estudio: Euros, 2007	USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Euros, 2007	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	
Lekander et al. 2010. Suecia (3% costos y QALYs)	Infliximab + FARMES vs. Progresión natural de la enfermedad + FARMES. Resultado Basal (Persp. Social)	€ 22.830/Q	35.842,12	Rango de resultados: € 18.000/Q - € 47.000/Q	28.259	73.788	€ 65.000 por QALY
	<b>Comparadores</b>	<b>Precios estudio:</b>	<b>USD, 2013 (\$/QALY)</b>	<b>Precios estudio: USD, 2006</b>	<b>USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup</b>		<b>Umbral de costo-efectividad</b>
Vera-Llonch et al. 2008. EEUU (3% costos y QALYs)	Abatacept + MTX vs. MTX solo (Horizonte temporal de por vida) (Persp. tercer pagador)	\$ 43.041/Q	48.317,51	\$ 37.551/Q - \$ 60.160/Q	42.154,48	67.535,18	No establece uno (usa rango entre \$20.000 y \$100.000)
Brennan et al. 2007. Reino Unido (6% costos y 1,5% QALYs. AS 3,5% costos y QALYs)	<b>Comparadores</b>	<b>Libras esterlinas, 2004</b>	<b>USD, 2013 (\$/QALY)</b>	<b>Precios estudio: Libras esterlinas, 2004</b>	<b>USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup</b>		<b>Umbral de costo-efectividad</b>
	Tto. Biológicos + FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX) vs. FARMES (HCO, MTX, sales de oro, SSZ y LFL). Resultado TD 3,5% costos y QALYs. (Persp. Sistema)	€ 32.013/Q	58.230,27	No disponible para este análisis	-	-	Entre € 20.000 y € 30.000 por QALY
Chen et al. 2006. Reino Unido (6% costos y 1,5% QALYs)	<b>Comparadores</b>	<b>Libras esterlinas, 2004</b>	<b>USD, 2013 (\$/QALY)</b>	<b>Precios estudio: Libras esterlinas, 2004</b>	<b>USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup</b>		<b>Umbral de costo-efectividad</b>
	Adalimumab solo (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	€ 141.000/Q	256.472,92	€ 41.500/Q - € 535.000/Q	75.486,71	973.141,92	Entre € 20.000 y € 30.000 por QALY
	Adalimumab + MTX (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	€ 64.400/Q	117.140,82	€ 30.200/Q - € 150.000/Q	54.932,50	272.843,53	
	Etanercept solo (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	€ 47.400/Q	86.218,56	€ 24.400/Q - € 95.400/Q	44.382,55	173.528,48	
	Etanercept + MTX (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	€ 49.800/Q	90.584,05	€ 24.600/Q - € 96.100/Q	44.746,34	174.801,75	
	Infliximab + MTX (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	€ 139.000/Q	252.835,00	€ 39.400/Q - € 462.000/Q	71.666,90	840.358,07	

Estudios	ICER (razón incremental de costo-efectividad) \$/QALY			Rangos del ICER Análisis de Sensibilidad		Umbrales de Costo-Efectividad (C-E)
	Comparadores	Yen, 2005	USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Yen, 2005	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	
Tanno et al. 2006. Japón (6% costos y 1,5% QALYs)	Etanercept vs FARMES. (Persp. Social)	¥ 2,50 millones/Q	22.328,72	¥1,88 millones/Q - ¥3,12 millones/Q	16.791,20	Umbral de costo-efectividad  Japón no tiene umbral de C-E. Compararon con umbrales para EEUU (\$ 50.000 por QALY = ¥ 5,5 mil) y para el RU (£ 30.000 por QALY = ¥ 5,7 mil)
					27.866,2	
Bansback et al. 2005. Suecia (3% costos y QALYs)	Comparadores	Euros, 2001	USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Euros, 2001	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Umbral de costo-efectividad  No establecen un umbral definido para Suecia, pero comparan con umbrales de € 35.000 por QALY, € 44.000 por QALY (= € 30.000 por QALY) y € 50.000 por QALY
		€ 44.018/Q	75.405,73	Muestra rango determinístico: € 35.000/Q - € 37.000/Q (no especifica para qué estrategia)		
		€ 65.499/Q	112.204,10	En análisis probabilístico, con umbral de € 44.000/QALY, ADA es costo-efectivo en el 83% y ETAN en el 72% de las muestras.		
		€ 51.976/Q	89.038,31			
		€ 42.480/Q	72.771,03			
Barbieri et al. 2005. Reino Unido (6% costos y 1,5% QALYs. AS 3,5% costos y QALYs)	Comparadores	Libras esterlinas, 2000	USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Libras esterlinas, 2000	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Umbral de costo-efectividad  Entre € 20.000 y € 30.000 por QALY
		£ 33.618/Q	67.025,24	£ 31.014 - £ 42.634	61.833,57	

FARMES= Fármacos modificadores de la enfermedad (tradicional); MTX= Methotrexate; HCQ= Hidroxicloroquina; SSZ= Sulfasalazina; LFL=Leflunomide; ADA= Adalimumab; ETAN= Etanercept; IFX= Infliximab; TOC= Tocilizumab; pp = Pérdida de productividad; Tto = Tratamiento; USD = Dólares EEUU; TD= Tasa de descuento; AS= Análisis de Sensibilidad.

En la selección de los 26 ICERs potencialmente relevantes se tuvo en cuenta la comparabilidad con el caso de referencia chileno para estudios de costo-efectividad (esto se explica en próxima sección). Además, cada caso se consideró en forma individual, por ejemplo en el estudio de Bansback et al. (2005) se optó por analizar los ICER más conservadores, ya que para cada estrategia evaluada presentaron ICERs tanto para el subgrupo de pacientes que logra un ACR20/DAS28 “moderado” como para ACR50/DAS28 “bueno”, tomando en este caso los ICERs para ACR20/DAS28 “moderado” que eran más altos.

En el caso de Vera-Llonch et al. (2008) que presentaba ICERs para dos horizontes temporales distintos, se privilegió el horizonte de por vida ya que la mayoría de los estudios usan horizonte de por vida (el cual era más bajo que el ICER del horizonte temporal de 10 años).

Los ICERs con perspectiva social fueron considerados en el análisis cuando los estudios sólo presentaban esta perspectiva. Sin embargo, cuando los estudios usaron perspectiva social pero reportan además ICERs con perspectiva del servicio de salud (que es más cercana al caso referencial chileno), se usó este último. Esto mismo pasó con estudios que si bien usaron tasas de descuento mayores al 3%, reportan ICER con tasas de descuento del 3% o 3,5%.

Cabe señalar que los estudios con perspectiva social tienden a presentar ICER menores (o más eficientes) ya que descuentan de los costos de la intervención los ahorros que se generan al evitar pérdidas de productividad que se producen fuera del sector salud.

La Tabla Nº 3 muestra que 4 estudios obtuvieron todos sus ICERs por encima de los umbrales definidos: Wu et al. (2011) (China); Brennan et al. (2007); Chen et al. (2006) y Barbieri et al. (2005), los tres últimos para el Reino Unido. Asimismo, hay estudios donde algunas comparaciones serían costo-efectivas mientras otras no (Lekander et al. 2013a; Soini et al. 2012; Bansback et al. 2005). Finalmente, serían costo-efectivos de acuerdo al umbral usado los resultados de dos estudios de Suecia (Kobelt et al., 2011 y Lekander et al., 2010) y un estudio de Japón (Tano et al. 2006).

Los análisis de sensibilidad (AS) muestran que en algunos casos los resultados podrían variar en rangos considerables, este es el caso especialmente de Chen et al. (2006) y Lekander et al. (2013a). En algunos casos (en que el ICER analizado no correspondía al caso basal del estudio), no se contó con información relativa a la incertidumbre del ICER, ya que los estudios tienden a presentar sólo los resultados de sensibilizaciones para su caso basal.

## **Análisis de transferibilidad de los resultados al contexto nacional**

Los estudios de costo-efectividad son raramente generalizables entre distintos contextos o países. La generalización es la medida en que los resultados de un estudio realizado en una población de pacientes particulares y/o contexto específico, se mantienen verdaderos para otra población y/o en otro contexto diferente, sin ser necesario aplicar ajustes. La transferibilidad, por otro lado, es el potencial del análisis de ser ajustado de manera de hacer relevantes sus resultados en un contexto diferente. De esta manera, la medida en la cual los resultados de los estudios aquí presentados podrían ser válidos en el contexto nacional, pasa por un análisis de transferibilidad.

Con este propósito se usan los criterios específicos de Welte et al. (2004), para evaluar el grado de transferibilidad de cada uno de los estudios evaluados. Los criterios específicos de Welte son 14 aspectos que van desde la perspectiva de análisis, hasta el método usado para convertir *outcomes* intermedios en *outcomes* genéricos.

En Chile el caso de referencia, que es el estándar para la preparación de estudios de costo-efectividad, fue publicado en 2013 (MINSAL 2013) y se puede resumir como un estudio que en la situación base considere:

- La perspectiva del prestador público de salud.
- Los costos sanitarios directos (sin considerar las pérdidas de productividad, ni costos de los pacientes),
- Una tasa de descuento de 3% sobre costos y *outcomes*
- *Outcomes* en QALY y/o DALY (derivados de EQ-5D en lo posible)

Asimismo, si bien en Chile no existe una declaración oficial de un umbral de eficiencia en los estudios de costo-efectividad, la Guía (MINSAL 2013) recomienda usar un Producto Interno Bruto (PIB) per cápita para calificar como costo-efectivo el ICER resultante.

La Tabla N° 5 presenta el análisis de transferibilidad de los criterios específicos evaluados. Cabe señalar que los siguientes criterios fueron obviados del análisis por considerarse que en este caso en particular no constituyen un detrimento a la transferibilidad, ya sea porque la situación no varía entre los países, o aun variando es improbable que esta variación afecte el ICER.

- Método de imputación de costos indirectos
- Variabilidad de la práctica clínica
- Propagación de la enfermedad
- Disponibilidad de la tecnología
- Medida de *outcome*
- Incidencia y prevalencia
- Aceptación, cumplimiento e incentivos a pacientes

Cabe hacer notar que la estrategia de búsqueda y selección de artículos tuvo en cuenta la necesidad de identificar y seleccionar estudios transferibles al contexto chileno y por este motivo se excluyen también los criterios de tecnologías disponibles y medida de *outcomes*.

La Tabla N° 5 muestra cómo cada estudio se compara con el caso de referencia chileno en los 8 aspectos que más influyen para determinar la transferibilidad de los resultados obtenidos (ICER) en el contexto nacional. En la última columna se califica entre "bajo", "medio" y "alto" el nivel de transferibilidad determinado para cada estudio, en base al nivel de coincidencias con el caso de referencia. Cabe señalar que la perspectiva del estudio, la cual determina si incluir o no pérdidas de productividad en los costos, la tasa de descuento y los costos relativos, son probablemente las variables más influyentes en este caso en particular.

Todos los estudios obtuvieron los costos desde fuentes nacionales disponibles, incorporando costos directos de medicamentos, administración y monitoreo de ellos, visitas médicas y hospitalizaciones, y algunos consideran además el costo de los efectos adversos y exámenes de rayos x y otros. Los costos indirectos o la pérdida de productividad fueron considerados por los estudios que evaluaron la costo-efectividad desde una perspectiva social.

**Tabla Nº 5: Transferibilidad de los estudios seleccionados de acuerdo a los criterios específicos de Welte et al. 2005**

Estudio/criterio	Perspectiva	Tasa de descuento	Abordaje de costos médicos	Precios absolutos y relativos en la atención en salud	Case mix (casuística)	Expectativa de vida	Preferencias de estados de salud	Pérdida en productividad y tiempo de trabajo	Nivel de transferibilidad
<b>Caso de referencia de Chile</b>	<b>Sector público</b>	<b>3% en costos y outcomes</b>	<b>Se deben incluir todos los costos de atención (costos directos)</b>	<b>Se deben usar fuentes nacionales disponibles</b>	<b>Adultos con AR activa (refractarios a FARMES)</b>	<b>Chile (77/83 años h/m)</b>	<b>Encuesta EQ-5D</b>	<b>No se debe incluir</b>	
<b>Lekander et al. 2013a</b>	Social (informa ICER c/perspectiva Sist. de Salud)	3% costos y QALYs	Se incluyeron costos directos e indirectos	Usa fuentes nacionales. Los costos de atención pueden ser mayores, no así los costos de los medicamentos	Valores promedios al inicio de la terapia con biológicos eran HAQ 1,35; DAS28 5,5	Suecia (80/85)	No usa EQ-5D. Valores de utilidades derivados de HAQ y DAS28	Se incluyen	Alto (tomando ICER perspectiva SS)
<b>Wu et al. 2012</b>	Sistema Nacional de Salud y Social	3% costos y QALYs	Se incluyeron los costos directos (en hospital y atención ambulatoria)	Los costos de medicamentos son mucho más caros que en países occidentales	AR moderada a severa. Puntaje base HAQ promedio de 1,6.	China (74/77)	Usa HUI-3 a partir de HAQ derivada de niveles de respuesta ACR	Se incluyen	<b>Medio</b>
<b>Soini et al. 2012</b>	Sistema de Salud y Social	3% costos y QALYs	Se incluyeron los costos directos	Fuentes nacionales. Los costos de atención pueden ser mayores, no así los costos de los medicamentos	AR moderada a severa. HAQ promedio base: 1,51	Finlandia (78/84)	No. Aunque usa indirectamente EQ-5D, a partir de puntajes HAQ	Se incluyen	<b>Alto</b> (tomando ICER perspectiva SS)
<b>Kobelt et al. 2011</b>	Social. Sensibilidad con la perspectiva del pagador	3% costos y QALYs	Se incluyeron los costos directos médicos y no-médicos y los costos indirectos	Fuentes nacionales. Los costos de atención pueden ser mayores	En base a datos COMET: HAQ promedio base: 1,7; DAS28 promedio base: 6,5	Suecia (80/85)	No. Aunque usa indirectamente EQ-5D, a partir de puntajes HAQ	<b>Se incluyen</b>	<b>Alto</b> (tomando ICER perspectiva SS)
<b>Lekander et al. 2010</b>	Social	3% costos y QALYs	Se incluyeron costos directos e indirectos. Y relativos a la extensión de la vida de los pacientes.	Se usan fuentes nacionales. Los costos de atención pueden variar considerablemente, no así los costos de los medicamentos	Tiempo con AR 10 años; HAQ al inicio de 1,38 (casi todos en el estado de activo de la enfermedad)	Suecia (80/85)	No usa EQ-5D. Valores de utilidades para estados HAQ y DAS28 derivados con EVA	Si se incluyen	<b>Medio</b>
<b>Vera-Llunch et al. 2008</b>	Tercer pagador (costos)	3% costos y QALYs	Costo de tratamiento médico solamente	Se usan fuentes nacionales. Los costos de atención pueden variar considerablemente no así los costos de los medicamentos	AR moderada a severa	EEUU (76/81)	No directamente. Utilidades derivadas para HAQ se transfirieron en EQ-5D	No se incluyen	<b>Alto</b>

Estudio/criterio	Perspectiva	Tasa de descuento	Abordaje de costos médicos	Precios absolutos y relativos en la atención en salud	Case mix (casuística)	Expectativa de vida	Preferencias de estados de salud	Pérdida en productividad y tiempo de trabajo	Nivel de transferibilidad
<b>Brennan et al. 2007</b>	Sistema nacional de salud	6% costos y 1,5% QALYs; AS con 3,5% (costos y QALYs)	Se incluyen los costos directos	Se usan fuentes nacionales disponibles. Los costos de atención pueden variar, no así los costos de los medicamentos	Grupo biológicos HAQ=2,1 vs 1,6 en grupo FARMES	Reino Unido (79/83)	No directamente, se hizo un mapeo de HAQ y EQ-5D.	No se incluyen	<b>Alto</b>
<b>Chen et al. 2006</b>	Sistema Nacional de Salud	6% costos y 1,5% QALYs	Se incluyen los costos directos	Se usan fuentes nacionales disponibles. Los costos de atención pueden variar, no así los costos de los medicamentos	HAQ promedio base: 1,03; RR de mortalidad base de 1,33 por unidad de HAQ	Reino Unido (79/83)	No directamente, usa EQ-5D a partir de puntajes HAQ	No se incluyen	<b>Medio</b>
<b>Tanno et al. 2006</b>	Social	6% costos, 1,5% QALYs	Se incluyen los costos directos e indirectos	Fuentes nacionales disponibles. Los costos de atención pueden variar, no así los costos de los medicamentos	AR crónica	Japón (80/87)	Utilidades se calculan a partir de puntajes HAQ y EQ-5D usando una estimación lineal.	Se incluyen	<b>Bajo</b>
<b>Bansback et al. 2005</b>	Prestador pagador (policy decision makers)	3% costos y QALYs	Se incluyen los costos directos	Fuentes nacionales disponibles. Los costos de atención pueden variar, no así los costos de los medicamentos	AR moderada a severa. Valores promedio base: HAQ: 1,6; Tasa std de mortalidad por AR: 1,63;	Suecia (80/85)	No usa EQ-5D. Se usa HUI-3D indirectamente los estados HAQ	No se incluyen	<b>Alto</b>
<b>Barbieri et al. 2005</b>	Sistema nacional de salud	6% costos, 1,5% QALYs	Se incluyen los costos directos	Se usan fuentes nacionales. Los costos de atención pueden variar considerablemente	AR severa	Reino Unido (79/83)	No usa EQ-5D. Se usó EVA para derivar utilidades de 4 intervalos HAQ.	No se incluyen	<b>Medio</b>

RR: riesgo relativo; EVA: escala visual análoga; SS: Sistema d Salud; EQ-5D: Encuesta Europea de Calidad de Vida de 5 dimensiones; HUI-3D: Health Utility Index 3 dimensiones; HAQ: Health Assessment Questionnaire; DAS28; Disease Activity Score in 28 joints.

Como se puede observar en la Tabla N° 5, la mayoría de los estudios suecos usan una perspectiva social, mientras que en el Reino Unido el caso de referencia estipula la perspectiva del sistema de salud. En varios casos los estudios con perspectiva social presentan además los resultados (ICER) para la perspectiva del sistema de salud, en estos casos se mejora el nivel de transferibilidad.

La mayoría de los estudios usa una tasa de descuento del 3% para costos y *outcomes*. Cabe hacer notar que varios estudios ingleses se hicieron cuando en ese país se usaba una tasa de descuento diferenciada entre costos y *outcomes* (6% costos y 1,5% *outcomes*), esto se modificó en el año 2003 y actualmente la tasa recomendada es de 3,5%.

La Tabla N° 5 muestra que seis estudios presentaban algún ICER que se podía considerar como “altamente” transferible; cuatro que se consideraron medianamente transferibles y uno que se consideró de baja transferibilidad al contexto nacional (El Anexo N° 3 incluye los 26 ICER cada uno con sus respectivo nivel de transferibilidad).

En Chile los precios de los medicamentos biológicos se obtuvieron del Fondo Nacional de Salud (FONASA) para el año 2013, los cuales han sido financiados en el marco del piloto de AR. La Tabla N° 6 muestra el costo anual estimado por paciente según medicamento específico. En comparación con la Tabla N° 3 anterior, los costos presentados para Chile corresponden sólo al medicamento y no consideran costos de atención (hospitalización y/o ambulatoria) asociada al tratamiento de la AR. La última columna (en USD) muestra que los costos anuales por paciente varían entre \$5.800 y \$24.000 dólares según el tipo de agente biológico. Se debe considerar que la administración de algunos de ellos es más intensiva en recursos del sistema de salud que en otros (al requerir hospitalización). Se desconoce además si estos medicamentos se administran en secuencias, en cuyo caso el costo anual debería obtenerse de la ponderación adecuada.

En general, se podría decir que los valores de los fármacos en Chile no distan de los reportados en la literatura, observando un rango de precios que fluctúa entre USD 15.000 y USD 24.000 por tratamiento anual de los medicamentos etanercept, adalimumab, abatacept e infliximab (valores 2014, tabla N° 6), mientras que en la literatura los precios de los mismos biológicos fluctúan entre USD 15.000 y USD 27.300 (valores 2013, tabla N° 3).

Cabe recordar que al tratarse de productos que gozan de patentes protegidas, por ser productos innovadores, existe menos competitividad de precios a nivel internacional. Los valores de mercado de estos fármacos en Chile (base IMS) se presentan en Anexo N° 4.

**Tabla N° 6: Costos de los agentes biológicos en Chile (en base a piloto AR)**

Principio activo	Presentación	Mono-Proveedor	Nombre Comercial	Proveedor	\$ Unidad mínima 2014	Precio Compra FONASA	Indicación *	Anual	Valor anual / paciente (pesos \$)	USD (\$550= 1 USD)
<b>INFLIXIMAB</b>	FRASCO AMPOLLA 100 mg	SI	REMICADE	JANSSEN BIO-TECH INC	486.783	SI	3 mg/kg por infusión endovenosa, al inicio del tratamiento luego en las semanas 2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas	27	13.143.141	23.897
<b>ETANERCEPT</b>	JERINGA PRELLENADA 50 mg	SI	ENBREL	LABORATORIOS WYETH ILLC.	155.970	SI	50 mg semanal vía subcutánea. Ambulatoria,	52	8.110.440	14.746
<b>ADALIMUMAB</b>	JERINGA PRELLENADA 40 mg	SI	HUMIRA	ABBOTT LABORATORIES	338.089	SI	40 mg cada 2 semanas por vía subcutánea	26	8.790.314	15.982
<b>ABATACEPT</b>	FRASCO AM-POLLA 250 mg	SI	ORENCIA	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	274.564	SI	10 mg/kg por infusión endovenosa al inicio, a los 15 y 30 días y posteriormente mensual. Requiere sala de infusión para su aplicación.	42	11.531.688	20.967
<b>RITUXIMAB</b>	FRASCO AM-POLLA 500 mg	NO	MABTHERA	ROCHE	796.705	SI	1 gramo por infusión endovenosa que se repite a las 2 semanas. Requiere sala de infusión para su aplicación.	4	3.186.820	5.794
<b>RITUXIMAB</b>	FRASCO AM-POLLA 500 mg	NO	REDITUX	RECALCINE	833.000	NO	1 gramo por infusión endovenosa que se repite a las 2 semanas. Requiere sala de infusión para su aplicación.	4	3.332.000	6.058
<b>GOLIMUMAB</b>	JERINGA PRELLENADA 50 mg	SI	SIMPONI	JANSSEN BIO-TECH INC	714.000	NO	50 mg una vez al mes	12	8.568.000	15.578
<b>TOCILIZUMAB</b>	FRASCO AM-POLLA 400 mg	SI	ACTEMRA	ROCHE	542.721	NO	8 mg/Kg por infusión intravenosa, cada 4 semanas. Se debe pasar en infusión en el lapso de al menos una hora. Requiere recinto para infusión	24	13.025.304	23.682
<b>Promedio</b>									<b>8.710.963</b>	<b>15.838</b>

\* Peso promedio para calculo = 75 kg

No se incorporan valores agregados que algunos fármacos requieren: Administración EV, insumos, recintos especiales y otros

El precio del fármaco que no se compra por FONASA, es el de Mercado Público

## Resultados de costo-efectividad aplicados al contexto nacional

Con el objetivo de determinar si en términos generales la introducción de agentes biológicos es eficiente en Chile, en la siguiente tabla se reúnen todos los resultados de ICER considerados, por un lado, relevantes para el contexto (según Tabla N° 4) y a la vez, altamente transferibles (según Tabla N° 5). De estos se valores se extrae el promedio simple en USD del 2013.

**Tabla 7: Estudios con ICERs altamente transferibles para Chile**

Estudios	País /tasa de descuento	Comparaciones	ICER USD, 2013 (\$/QALY)	Nivel de transferibilidad
Lekander et al. 2013a.	Suecia (3% costos y QALYs)	Tto. Biológico + FARMes (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMes solo. (Persp. Sistema)	103.443	Alto
Lekander et al. 2013a.		Tto. Biológico sin FARMes (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMes solo. (Persp. Sistema)	147.084	Alto
Soini et al. 2012.	Finlandia (3% costos y QALYs)	Tocilizumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema)	24.337	Alto
Soini et al. 2012.		Etanercept+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema)	29.611	Alto
Soini et al. 2012.		Adalimumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema)	30.460	Alto
Kolbelt et al. 2011.	Suecia (3% costos y QALYs)	Etanercept+MTX (seguido de ETAN/MTX media dosis) vs MTX. (Perspectiva pagador -solo costos directos)	54.504	Alto
Vera-Llonch et al. 2008.	EEUU (3% costos y QALYs)	Abatacept + MTX vs. MTX solo (Horizonte temporal de por vida) (Persp. tercer pagador)	48.318	Alto
Brennan et al. 2007.	Reino Unido (6% costos y 1,5% QALYs. AS 3,5% costos y QALYs)	Tto. Biológicos + FARMes (incluyen ADA, ETAN e IFX) vs. FARMes (HCQ, MTX, sales de oro, SSZ y LFL). Resultado TD 3,5% costos y QALYs. (Persp. Sistema)	58.230	Alto
Bansback et al. 2005.	Suecia (3% costos y QALYs)	Adalimumab + MTX vs. FARMes (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	75.406	Alto
Bansback et al. 2005.		Adalimumab solo vs. FARMes (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	112.204	Alto
Bansback et al. 2005.		Etanercept + MTX vs. FARMes (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	89.038	Alto
Bansback et al. 2005.		Etanercept solo vs. FARMes (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	72.771	Alto
Bansback et al. 2005.		Infliximab + MTX vs. FARMes (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	111.238	Alto

El ICER promedio en los casos altamente transferibles alcanza a USD 73.588,06, los resultados varían entre USD 24.337 en Finlandia (usando tocilizumab) y USD 147.084 en Suecia (incluyendo ADA, ETAN e IFX). Se puede observar que a iguales condiciones, las estrategias de biológicos combinadas con FARMes son más costo-efectivas.

Con el objetivo de examinar el posible impacto que tiene el financiamiento de los estudios en sus resultados, se determinó el ICER promedio de los estudios financiados por la industria farmacéutica y se comparó con el ICER promedio de aquellos no financiados por la industria. Lo anterior, se calculó considerando todos los resultados desde la perspectiva sistema de salud, independiente de su nivel de transferibilidad. Se pudo comprobar que el ICER promedio de los estudios financiados por la industria alcanza a USD 74.867,87, mientras que los estudios no financiados por la industria presentan un ICER promedio de USD 109.444,02 (ver Anexo N° 5).

Cabe señalar que de los seis estudios altamente transferibles a Chile (Tabla N° 7), cinco son financiados por la industria, lo cual explica el menor valor promedio resultante de USD 73.588,06.

La Guía de EE de Chile plantea un umbral referencial de un PIB per cápita por QALY ganado para considerar una intervención como costo-efectiva. Cabe señalar que el PIB per cápita para el año 2012 alcanzó a \$15.376 dólares corrientes (estadísticas OCDE, dato aún no disponible para el 2013). Aunque se puede esperar un aumento del PIB per-cápita para el 2013 de un valor cercano a los USD \$16.000, éste seguirá estando muy por debajo del ICER promedio resultante de este análisis (USD \$73.000).

Resulta comprensible que los países más desarrollados y con mayores ingresos definan umbrales mayores de inversión en salud (disposición a pagar por unidad de *outcome*). En Chile, la introducción de los biológicos en AR continuaría siendo no costo-efectiva, aún usando un umbral menos conservador, como aquel que propuso la Comisión de Macroeconomía y Salud de la Organización Mundial de Salud (OMS), el cual define a las intervenciones como no costo-efectivas al superar los tres PIB per cápita (WHO, 2001).

Un estudio realizado para Chile el año 2012, financiado por la industria farmacéutica no publicado (Biagini et al. 2012), buscó determinar la costo-efectividad incremental del esquema habitual de tratamiento en la AR incorporando biológicos, cuando han fracasado al menos dos FARMES, en comparación con el tratamiento habitual sin agentes biológicos.

El análisis tuvo la perspectiva del sector público de salud, considerando los gastos de bolsillo del paciente. Aplicaron un modelo Markov a una cohorte hipotética de 1.000 pacientes, con un horizonte temporal de por vida. Las estrategias con biológicos analizadas consideran etanercept, adalimumab, certolizumab, rituximab, infliximab y golimumab.

Para el caso base en que los pacientes alcanzan una tasa de respuesta de ACR20 y aplicando una tasa de descuento del 3%, los resultados del análisis incremental de costo-utilidad muestran que en comparación con el tratamiento habitual de FARMES sin biológicos, la estrategia con biológicos de menor ICER es aquella que usa Etanercept, alcanzando un ICER de USD \$49.146 por QALY ganado (en valores del año 2012), siendo la estrategia más eficiente en términos relativos.

Comparando el resultado del ICER de ETAN con umbrales de aceptación de 1 PIB per-cápita a 3 PIB per-cápita en Chile al año 2012, que se estimaron en el estudio en USD \$15.500 y USD \$45.000 respectivamente, las estrategias con biológicos resultan no costo-efectivas. Los resultados del ICER no varían al realizar análisis de sensibilidad, excepto cuando disminuye el precio del biológico. En el caso de ETAN, si el precio disminuye en un 7,5% o más, el ICER cae por debajo del umbral de USD \$45.000 (considerando un precio base del medicamento de CLP \$135.000).

Si bien la magnitud del ICER de la evaluación de Biagini et al. (2012) es bastante menor al ICER promedio que resulta de la presente revisión de EE, sus resultados serían consistentes con los de la literatura internacional, al resultar no costo-efectivos los tratamientos de biológicos ante el umbral propuesto por OMS considerando el PIB per-cápita de Chile.

Finalmente, se debe considerar que más allá del umbral, el uso de los recursos para un fin en salud, tiene siempre un costo de oportunidad en otro fin. En Chile existen estudios anteriores de costo-efectividad (MINSAL et al. 2010; MINSAL 2013b) que dan cuenta de intervenciones que han demostrado bajas relaciones de costo-efectividad incremental (menores a un PIB per cápita) y que aun así no cuentan con financiamiento ni garantía GES.

# BIBLIOGRAFÍA

## Bibliografía del análisis de eficacia

### Revisiones Incluidas

Callhoff J, Weiss A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2013;52(12):2127-35. [PubMed: 23946435]

Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73(3):516-28. [PubMed: 24399231]

Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaeffer T. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme* 2013;80(4):386-92. [PubMed: 23141718]

### Revisiones Excluidas

Hochberg MC, Berry S, Broglio K, Rosenblatt L, Nadkarni A, Trivedi D, et al. Mixed treatment comparison of efficacy and tolerability of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Current medical research and opinion* 2013;29(10):1213-22. [PubMed: 23745516]

Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73(3):529-35. [PubMed: 24401994]

### Otras Referencias

Fries JS, Spitz P, Kraines G, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.

Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;(43):1478-87.

Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004;(2 (Suppl 1)):22.

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):54-9.

Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, Worthy G, Landewé R, Smolen JS, Emery P, Buch MH. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):976-86.

Shea BJ, Grimshaw JM, Boers M, Andersson N, Hamel C. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2007;7:10.

Westhoff G, Listing J, Zink A. Loss of physical independence in rheumatoid arthritis: interview data from a representative sample of patients in rheumatologic care. *Arthritis Care Res* 2000;(13):11-22.

Wolfe F, Cathey MA. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;(18):1298-306.

## **Bibliografía del análisis de costo-efectividad**

Bagust A, Boland A, Hockenhull J, Fleeman N, Greenhalgh J, Dundar Y, Proudlove C, Kennedy T, Moots R, Williamson P, Dickson R. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. [Review] [14 refs]. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 13 Suppl 2:23-9, 2009 Sep.

Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jul;64(7):995-1002. Epub 2004 Nov 18.

Barbieri M, Wong JB, Drummond M. The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(6):607-18.

Biagini L, Hoffmeister L, Pezzani M, Rojas R, Fuentes R y Neira O. Estudio de Costo/ Utilidad del Tratamiento Habitual de la Artritis Reumatoidea más Etanercept (Enbrel) vs Tratamiento Habitual más otros biológicos del mercado nacional, y vs Tratamiento Habitual sin biológicos. Escuela de Salud Pública, Universidad Mayor

Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, Symmons D. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1345-54. Epub 2007 Jun 11.

Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006 Nov;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229.

Chiou CF, Choi J, Reyes CM. Cost-effectiveness analysis of biological treatments for rheumatoid arthritis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 4(3):307-15, 2004 Jun.

Davies A, Cifaldi MA, Segurado OG, Weisman MH. Cost-effectiveness of sequential therapy with tumor necrosis factor antagonists in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Jan;36(1):16-26. doi: 10.3899/jrheum.080257.

Diamantopoulos A, Benucci M, Capri S, Berger W, Wintfeld N, Giuliani G, Ricciardi W. Economic evaluation of tocilizumab combination in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Italy. *Journal of Medical Economics*. 15(3):576-85, 2012.

- Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B y Stoddart, G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd edition. Oxford University Press, 2005.
- Kobelt G, Lekander I, Lang A, Raffeiner B, Botsios C, Geborek P. Cost-effectiveness of etanercept treatment in early active rheumatoid arthritis followed by dose adjustment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011 Jul;27(3):193-200. doi: 10.1017/S0266462311000195. Epub 2011 Jul 8.
- Lekander I, Kobelt G, Svarvar P, Ljung T, van Vollenhoven R, Borgström F. The comparison of trial data-based and registry data-based cost-effectiveness of infliximab treatment for rheumatoid arthritis in Sweden using a modeling approach. *Value Health*. 2013b Mar-Apr;16(2):251-8. doi: 10.1016/j.jval.2012.11.002. Epub 2013 Jan 23.
- Lekander I, Borgstrom F, Lysholm J, van Vollenhoven RF, Lindblad S, Geborek P, Kobelt G. The cost-effectiveness of TNF-inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis in Swedish clinical practice. *European Journal of Health Economics*. 14(6):863-73, 2013a Dec.
- Lekander I, Borgstrom F, Svarvar P, Ljung T, Carli C, van Vollenhoven RF. Cost-effectiveness of real-world infliximab use in patients with rheumatoid arthritis in Sweden. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 26(1):54-61, 2010 Jan.
- Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, Connock M, Jobanputra P, Moore D, Fry-Smith A, Chen YF. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. [Review]. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 15(14):1-278, 2011 Mar.
- Merkesdal S, Ruof J, Mittendorf T, Zeidler H. Cost-effectiveness of TNF-alpha-blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. [Review] [20 refs]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 5(9):1881-6, 2004 Sep.
- MINSAL (2010). *Estudio de Costo-Efectividad de Intervenciones en Salud*. Ministerio de Salud. Informe Final (191 páginas)
- MINSAL (2013a). *Guía Metodológica para la Evaluación Económica de Intervenciones en salud en Chile*. Marzo 2013.
- MINSAL (2013b). *Costo-efectividad del Screening y Tratamiento de Mujeres Embarazadas y Recién Nacidos por Ttrasmisión de Chagas congénito*. 105 páginas.
- Sany J, Cohen JD, Combescure C, Bozonnat MC, Roch-Bras F, Lafon G, Daurès JP. Medico-economic evaluation of infliximab in rheumatoid arthritis--prospective French study of a cohort of 635 patients monitored for two years. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct;48(10):1236-41. doi: 10.1093/rheumatology/kep198. Epub 2009 Jul 20.
- Soini EJ, Hallinen TA, Puolakka K, Vihervaara V, Kauppi MJ. Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Journal of Medical Economics*. 15(2):340-51, 2012.
- Tanno M, Nakamura I, Ito K, Tanaka H, Ohta H, Kobayashi M, Tachihara A, Nagashima M, Yoshino S, Nakajima A. Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis. *Mod Rheumatol*. 2006;16(2):77-84.

- Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, Shadick N, Westhovens R, Sofrygin O, Maclean R, Yuan Y, Oster G. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Rheumatology*. 47(4):535-41, 2008 Apr.
- Virkki LM, Konttinen YT, Peltomaa R, Suontama K, Saario R, Immonen K, Jantti J, Tuomiranta T, Nykanen P, Hameenkorpi R, Heikkila S, Isomaki P, Nordstrom D. Cost-effectiveness of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 26(6):1059-66, 2008 Nov-Dec.
- Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum*. 2008 april;58(4):939-46. doi: 10.1002/art.23374.
- Welte R, Feenstra T, Jager H y Leidl R. A Decision Chart for Assessing and Improving the Transferability of Economic Evaluation Results Between Countries. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (13): 857-876
- WHO (2001) Commission on Macroeconomics and Health: Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health: Executive Summary. Geneva, World Health Organization 2001
- Wu B, Wilson A, Wang FF, Wang SL, Wallace DJ, Weisman MH, Lu LJ. Cost effectiveness of different treatment strategies in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in china. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 7(10):e47373, 2012.

**ANEXO Nº 1: Aplicación de los criterios de calidad de los estudios de costo- efectividad M. Drummond et al. (2005).**

Aplicación de los criterios de calidad en Evaluaciones Económicas de Drummond, et al. 2005	Lekander et al. 2013a	Soini et al. 2012	Wu et al. 2012	Kobelt et al. 2011	Lekander et al. 2010	Vera-Lloch et al. 2008	Brennan et al. 2007	Chen et al. 2006	Tanno et al. 2006	Bansback et al. 2005	Barbieri et al. 2005	Lekander et al. 2013b	Sany et al. 2009	Virkki et al. 2008
1. ¿Se plantea una pregunta bien definida de tal manera que pueda ser contestada?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si		No	NO
1. ¿Se examinaron ambos, los costos y los resultados de las intervenciones o programas evaluados?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si		No corresponde a estudio de CE propia- mental, tiene horizonte de sólo 3 años, no hace análisis incremental y no analiza la incertidumbre. No reporta año de los costos presentados ni usa des- cuenta. Corres- ponde a análisis	si
2. ¿Incluye el estudio una comparación de alternativas?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	No es un estudio de C-E Com- para resultados de C-E entre distintos tipos de bases de datos de pa- cientes	No.	Si. Práctica clínica en Finlandia
3. ¿Se estableció el punto de vista del análisis y se situó el análisis en algún contexto particu- lar de la toma de decisiones?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si		no tanto	no tanto
<b>2. ¿Se hace una comparación exhaustiva de las alternativas evaluadas?</b>	<b>No tanto</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>No tanto</b>	<b>no</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>No tanto</b>	<b>No tanto</b>	<b>No tanto</b>	<b>si</b>			
Por ejemplo se puede decir: quién? hizo qué? y con qué frecuencia?	no tanto	si	si	si	no	si	si	si	si	si	si			no tanto
1. ¿Se omitió alguna alternativa potencialmente importante?	no	no	no	Si. Solo evalúa ETAN	si	si	Se evalúa mix de biológi- COS	IFX mo- noterapia	Otros biológi- COS	IFX mo- noterapia	si			no hay compara- ciones
2. ¿Se consideró (o debería) haberse considerado una alter- nativa "hacer nada" ?	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no			no
<b>3. ¿Se estableció la efectivi- dad del programa?</b>	<b>No muy bien</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>No muy bien</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>			

Aplicación de los criterios de calidad en Evaluaciones Económicas de Drummond, et al. 2005	Lekander et al. 2013a	Soini et al. 2012	Wu et al. 2012	Kobelt et al. 2011	Lekander et al. 2010	Vera-Lloch et al. 2008	Brennan et al. 2007	Chen et al. 2006	Tanno et al. 2006	Bansback et al. 2005	Barbieri et al. 2005	Lekander et al. 2013b	Sany et al. 2009	Virkki et al. 2008
1. ¿Se hizo esto a través de un ensayo clínico controlado aleatorizado? ¿En qué medida el protocolo del estudio reflejaba lo que puede ocurrir en la práctica habitual?	no	si	Si/no refiere al protocolo	Si/no refiere al protocolo	no	si	si	si	si	Si/no refiere al protocolo	si		antes y después de introducir infliximab	No, se basan en los resultados de la práctica clínica
2. ¿Se estableció la efectividad sobre la base de una revisión de estudios clínicos?	si	Si/no es claro si es RS	Si/no es claro si es RS	si	si/no con supuestos	no	No base británica de pacientes	si	Si/no es claro si es RS	si	si			no
3. ¿Se usó información de estudios de observación o se formularon supuestos para establecer la efectividad? Si es así, ¿cuál es el sesgo potencial en los resultados?	si	si	si	si	si	no	si	si	no	si	si			si, pero no hay referencias sobre sesgos potenciales
4. ¿Se identificaron todos los costos y efectos relevantes para cada alternativa?	si	si	si	si	si	Solo costos directos	Solo costos directos	Solo costos directos		Solo costos directos	Solo costos directos			
1. ¿Fue el rango de inclusión lo suficientemente amplio en relación a la pregunta de investigación siendo considerada?	si	si	si	si	si	si	Más o menos	si	si	si	si			más o menos
2. ¿Se cubrieron todas las perspectivas relevantes? (incluye perspectiva social, comunitaria, de pacientes y/o de aseguradores). Otras perspectivas podrían ser importantes dependiendo del análisis particular.	si	si	si	si	si	Sólo del pagador	Sólo del pagador	Sólo del pagador	si	Sólo del pagador	Sólo del pagador			
3. ¿Se incluyeron tanto costos de capital como de operación?	No queda claro	no	no	no	No queda claro	No queda claro	No queda claro	no	no	no	si			no

Aplicación de los criterios de calidad en Evaluaciones Económicas de Drummond, et al. 2005	Lekander et al. 2013a	Soini et al. 2012	Wu et al. 2012	Kobelt et al. 2011	Lekander et al. 2010	Vera-Lloch et al. 2008	Brennan et al. 2007	Chen et al. 2006	Tanno et al. 2006	Bansback et al. 2005	Barbieri et al. 2005	Lekander et al. 2013b	Sany et al. 2009	Virkki et al. 2008
<b>5. ¿ Se midieron costos y resultados en forma certera, en unidades físicas adecuadas? (por ejem en horas de enfermera, número de visitas médicas, días de trabajo perdidos, años de vida ganados)</b>	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si			si
1. ¿Se omitió la medición de alguno de los ítems identificados? Significa eso que por ende no se incluyeron en el análisis?	no	no	si	no	no	no	si	si	no	no	no			no
2. ¿Hubo circunstancias especiales (por ej uso compar-tido de recursos) que hayan hecho difícil la medición? ¿ Se manejan esas circunstancias apropiadamente?	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no			no
<b>6. ¿Se valorizaron los costos y consecuencias en forma creíble? (I)</b>	no muy bien	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si			
1. ¿Se identificó claramente la fuente de todos los valores usados? (las fuentes posibles incluyen valores de mercado, preferencias y/o visiones de pacientes o clientes, opinión de los tomadores de decisiones y juicio de los profesionales clínicos)	no se explica el cálculo de QALY	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si			no tanto
2. ¿Se emplearon valores de mercado para los recursos donados o cuyos valores de libro estaban reducidos/ agotados?	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre			no ocurre
3. ¿Dónde no había valores de mercado (ej. trabajo voluntario), o donde los valores de mercado no reflejaban de valor real (como espacio clínico donado a un valor reducido) se hizo los ajustes para reflejar el valor de mercado?	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre	no ocurre			no ocurre

Aplicación de los criterios de calidad en Evaluaciones Económicas de Drummond, et al. 2005	Lekander et al. 2013a	Soini et al. 2012	Wu et al. 2012	Kobelt et al. 2011	Lekander et al. 2010	Vera-Lloch et al. 2008	Brennan et al. 2007	Chen et al. 2006	Tanno et al. 2006	Bansback et al. 2005	Barbieri et al. 2005	Lekander et al. 2013b	Sany et al. 2009	Virkki et al. 2008
4. ¿Se valoraron las consecuencias apropiadamente para la pregunta a responder? (ej., fue el tipo de análisis elegido el adecuado - CEA, CUA, CBA)	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si			no
<b>7. ¿Se ajustaron los costos y consecuencias por diferencia temporal?</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>			
1. ¿Los costos y resultados que ocurren en el futuro se descontaron a su valor presente?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si			No.
2. ¿Se dio alguna justificación en relación a la tasa de descuento usada?	si	no	no	no	Si: caso ref.	Si: caso ref.	Si: caso ref.	si	si (Guía NICE, 2001)	no	Si: caso de ref.			no
<b>8. ¿Se llevó a cabo un análisis incremental entre las alternativas evaluadas?</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>			
1. ¿Se compararon los costos adicionales (incrementales) de una alternativa sobre la otra, con los beneficios incrementales (utilidades o efectividad) de esa alternativa sobre la otra?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si			No
<b>9. ¿Se tuvo en cuenta en el análisis la incertidumbre de estimadores de costos y consecuencias?</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>			
1. ¿Si los datos eran estocásticos, se condujeron análisis estadísticos apropiados?	si	si	si	si	solo determinístico.	si	si	solo determinístico	solo determinístico..	si	solo determinístico.			No hubo AS.
2. ¿Si se llevó a cabo un análisis de sensibilidad se entregó una justificación para los rangos de los valores usados (en los principales parámetros usados)?	no	no	si	no	no	si	si	algunos	no	si/no en rangos	si			no
3. ¿Fueron los resultados sensibles a los cambios en los valores (dentro del rango asumido para el análisis de sensibilidad, o dentro del intervalo de confianza de la relación costo efectividad)?	si	si	si	si	algo sin afectar umbral	algunos	algunos	algunos	algunos	algunos	no			no

Aplicación de los criterios de calidad en Evaluaciones Económicas de Drummond, et al. 2005	Lekander et al. 2013a	Soini et al. 2012	Wu et al. 2012	Kobelt et al. 2011	Lekander et al. 2010	Vera-Lloch et al. 2008	Brennan et al. 2007	Chen et al. 2006	Tanno et al. 2006	Bansback et al. 2005	Barbieri et al. 2005	Lekander et al. 2013b	Sany et al. 2009	Virkki et al. 2008
<b>10. ¿Se incluyó en la discusión y presentación de resultados todos los aspectos de interés para los usuarios? (I)</b>	si	Más o menos	Más o menos	Más o menos	Más o menos	si	si	Más o menos	más o menos	Solo ICER	si			
1. ¿Se basaron las conclusiones del estudio en un indicador general de costo efectividad (por ejemplo relación costo efectividad). De ser así, se interpretó este indicador inteligentemente o de una manera mecánica?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si			no
2. ¿Se hizo una comparación de resultados con otras investigaciones sobre la misma pregunta? De ser así, se tuvo en cuenta las diferencias potenciales en la metodología utilizada?	si	si	si	algunas comparaciones	si	si	si	algunas comparaciones	si	no	si			no
3. ¿Se discutió la generalización de resultados a otros entornos/escenarios u otros grupos de pacientes?	si	no	un poco	si	si	si	si	no	si	no	si			no
4. ¿Se hace alusión o se toma en cuenta otros factores importantes en la decisión o elección bajo consideración (ejemplo distribución de costos y consecuencias o aspectos éticos relevantes)	si	un poco	si	no	no	si	si	si	no	no	si			no
5. ¿Se discutieron aspectos de implementación, tales como la factibilidad de adoptar el programa preferido dado las limitaciones financieras o de otro tipo, o si cualquier recurso liberado podría ser reasignado a un programa donde valga más la pena?	si	no	si	si	No aplica	si	si	si	no	no	si			no

Decisión de incluir en análisis en base a la calidad	si	NO	NO	NO										
------------------------------------------------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

AS: análisis de sensibilidad; BNF: British National Formulary; FARMES: fármacos modificadores de la enfermedad; VAS: Visual Analogue Scale;

**ANEXO N° 2: Resultados de costo- efectividad: ICER obtenidos en moneda de origen y actualizados a USD del 2013.**

Estudios	ICER (razón incremental de costo efectividad) \$/QALY				Rangos del ICER Análisis de Sensibilidad			Umbral de Costo-Efectividad (C-E)	
	Comparadores	Precios estudio: Euros, 2011	Precios convertidos: USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Euros, 2011	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Precios estudio: Euros, 2010	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Umbral de costo-efectividad	Resultado de costo-efectividad
Lekander et al. 2013a. Suecia (3% costos y QALYs)	Tto. Biológico + FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo. (Persp. Sistema)	€ 71.781/Q	103.443,29						Tto Biológicos + FARMES; ETAN + FARMES ; y ETAN monoterapia, c/u versus FARMES. res ultaron costo-efectivos al umbral señalado para Suecia (los 3 desde la perspectiva social)
	Tto. Biológico + FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo. (Persp. Social)	€ 54.066/Q	77.914,28						
	Tto. Biológico sin FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo. (Persp. Sistema)	€ 102.064/Q	147.083,99		46.294		238.996	SEK 600.000 por QALY = € 65.000 por QALY	
	Tto. Biológico sin FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo. (Persp. Social)	€ 83.474/Q	120.294,02			Rango con todos los escenarios y perspectivas (AS determinístico): € 32.124/Q - € 165.843/Q			
	Etanercept + FARMES vs. FARMES solo. (Persp. Social)	€ 49.879/Q	71.880,41						
	Etanercept sin FARMES vs. FARMES solo. (Persp. Social)	€ 64.908/Q	93.538,64						
Soini et al. 2012. Finlandia (3% costos y QALYs)	Comparadores	Precios estudio: Euros, 2010	Precios convertidos: USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Euros, 2010	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Precios estudio: Euros, 2010	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Umbral de costo-efectividad	Resultado de costo-efectividad
	Toclizumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema) (Wholesale price)	€ 17.057/Q	24.336,58	€ 7.373/Q - € 42.578/Q	10.520	€ 7.373/Q - € 42.578/Q	60.749		Respecto de un umbral de € 20.000 por QALY, solamente las estrategias con TOC resultaron costo efectivas
	Toclizumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Social) (Wholesale price)	€ 17.091/Q	24.385,09	€ 6.961/Q - € 43.324/Q	9.932	€ 6.961/Q - € 43.324/Q	61.814	No se establece un umbral de C-E para Finlandia. Se hacen comparaciones con umbrales de € 20.000 por QALY y € 30.000 por QALY	
	Toclizumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema) (Retail price)	€ 18.957/Q	27.047,46	€ 8.525/Q - € 47.770/Q	12.163	€ 8.525/Q - € 47.770/Q	68.157		
	Toclizumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Social) (Retail price)	€ 18.991/Q	27.095,97	€ 8.114/Q - € 48.516/Q	11.577	€ 8.114/Q - € 48.516/Q	69.222		
	Etanercept+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema)	€ 20.754/Q	29.611,39	€ 8.643/Q - € 50.048/Q	12.332	€ 8.643/Q - € 50.048/Q	71.407		
	Etanercept+MTX vs MTX solo. (Persp. Social)	€ 21.257/Q	30.329,06	€ 8.611/Q - € 52.032/Q	12.286	€ 8.611/Q - € 52.032/Q	74.238		
	Adalimumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema)	€ 21.349/Q	30.460,32						
	Adalimumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Social)	€ 21.852/Q	31.177,99						
						No los reportan			

Estudios	ICER (razon incremental de costo efectividad) \$/QALY				Rangos del ICER Análisis de Sensibilidad		Umbral de Costo-Efectividad (C-E)	
	Comparadores	Precios estudio: USD, 2011	Precios convertidos: USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: USD, 2011	Precios estudio: USD, 2011	USD, 2013 (\$/QALY)	Umbral de costo-efectividad	Resultado de costo-efectividad
Wu et al. 2012. China (3% costos y QALYs)	Infliximab vs FARMes. (Persp. Sistema)	\$ 26.813,8/Q	30.300,05		Rangos de análisis de sensibilidad no están disponibles para resultados del ICER	3*PIB Per-capita de China = USD 11.034 por QALY	No existe un umbral de CE definido para China. Comparando con un umbral de 3 veces el PIB per-capita de China, ninguna estrategia resulta costo-efectiva. Al comparar con 3 veces el PIB per-capita de Shanghai, las estrategias de IFX vs. FARMes, resultaron costo-efectivas	
	Infliximab vs FARMes. (Persp. Social)	\$ 26.562,4/Q	30.015,96					
	Adalimumab vs FARMes. (Persp. Sistema)	\$ 57.925,6/Q	65.456,91					
	Adalimumab vs FARMes. (Persp. Social)	\$ 57.838,4/Q	65.358,37					
	Etanercept vs FARMes. (Persp. Sistema)	\$ 77.394/Q	87.456,53					
	Etanercept vs FARMes. (Persp. Social)	\$ 77.357,7/Q	87.415,51					
Kobelt et al. 2011. Suecia (3% costos y QALYs)	Comparadores	Precios estudio: Euros, 2008	Precios convertidos: USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Euros, 2008	USD, 2013 (\$/QALY)	Umbral de costo-efectividad	Resultado de costo-efectividad	
	Etanercept+MTX (seguido de ETAN/MTX media dosis) vs MTX. (Persp. Social)	€ 13.518/Q	21.603,55	€ 2.183/Q - € 34.105/Q	3.489	€ 65.000 por QALY (adoptando Lekander et al. 2013a)	La estrategia de ETAN+MTX vs. MTX resultó costo-efectivo ante el umbral comparado, tanto desde la perspectiva social como de sistema de salud	
	Etanercept+MTX (seguido de ETAN/MTX media dosis) vs MTX. (Perspectiva pagador-solo costos directos)	€ 34.105/Q	54.504,30	-	-			
Lekander et al. 2010. Suecia (3% costos y QALYs)	Comparadores	Precios estudio: Euros, 2007	Precios convertidos: USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Euros, 2007	USD, 2013 (\$/QALY)	Umbral de costo-efectividad	Resultado de costo-efectividad	
	Infliximab + FARMes vs. Progresion natural de la enfermedad + FARMes. Resultado Basal (Persp. Social)	€ 22.830/Q	35.842,12	Rango de resultados: € 18.000/Q - € 47.000/Q	28.259	€ 65.000 por QALY	Las 3 estrategias resultaron costo-efectivas al umbral señalado	
	Infliximab + FARMes vs. Progresion natural de la enfermedad + FARMes. Resultado AR temprana (Persp. Social)	€ 21.918/Q	34.410,32		73.788			
	Infliximab + FARMes vs. Progresion natural de la enfermedad + FARMes. Resultado AR tardía (Persp. Social)	€ 23.959/Q	37.614,60					

Estudios	ICER (razon incremental de costo efectividad) \$/QALY				Rangos del ICER Análisis de Sensibilidad			Umbral de Costo-Efectividad (C-E)	
	Comparadores	Precios estudio: USD, 2006	Precios convertidos: USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: USD, 2006	Precios estudio: Euros, 2008	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Umbral de costo-efectividad	Resultado de costo-efectividad	
Vera-Llonch et al. 2008. EEUU (3% costos y QALYs)	Abatacept + MTX vs. MTX solo (Horizonte temporal 10 años) (Persp. tercer pagador)	\$ 47.910/Q	53.783,42	\$ 40.190/Q - \$ 70.209/Q	45.117,00	78.816,11	No establece uno (usa rango entre USD 20.000 y USD 100.000)	La estrategia de ADA+MTX vs. MTX resulta costo-efectiva a umbrales definidos por sobre los USD 48.000, tanto para un horizonte temporal de 10 años, como de por vida	
	Abatacept + MTX vs. MTX solo (Horizonte temporal de por vida) (Persp. tercer pagador)	\$ 43.041/Q	48.317,51	\$ 37.551/Q - \$ 60.160/Q	42.154,48	67.535,18			
Brennan et al. 2007. RU (6% costos y 1,5% QALYs. AS 3,5% costos y QALYs)	Comparadores	Precios estudio: Euros, 2008	Precios convertidos: USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Euros, 2008	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Umbral de costo-efectividad	Resultado de costo-efectividad		
	Tto. Biológicos + FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX) vs. FARMES (HCQ, MTX, sales de oro, SSZ y LFL). Resultado Basal (Persp. Sistema: TD 6% costos, 1,5% QALYs)	£ 23.882/Q	43.440,33	No disponible para este análisis	-		Entre £ 20.000 y £ 30.000 por QALY	Solamente la estrategia del caso base resultó costo-efectiva a los umbrales analizados.	
Chen et al. 2006. RU (6% costos y 1,5% QALYs)	Comparadores	Precios estudio: Libras esterlinas, 2004	Precios convertidos: USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Libras esterlinas, 2004	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Umbral de costo-efectividad	Resultado de costo-efectividad		
	Adalimumab solo (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	£ 141.000/Q	256.472,92	£ 41.500/Q - £ 535.000/Q	75.486,71	973.141,92			
Chen et al. 2006. RU (6% costos y 1,5% QALYs)	Adalimumab + MTX (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	£ 64.400/Q	117.140,82	£ 30.200/Q - £ 150.000/Q	54.932,50	272.843,53			
	Adalimumab solo (tras el fallo de todos los FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	£ 40.100/Q	72.940,17	£ 27.100/Q - £ 64.100/Q	49.293,73	116.595,13		Las estrategias de ADA+MTX vs. FARMES; ETAN solo vs. FARMES y ETAN+MTX vs. FARMES, resultaron costo-efectivos a los umbrales analizados, solamente en el caso en que fallan todos los FARMES	
	Adalimumab + MTX (tras el fallo de todos los FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	£ 29.700/Q	54.023,02	£ 22.100/Q - £ 43.000/Q	40.198,95	78.215,15			
	Etanercept solo (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	£ 47.400/Q	86.218,56	£ 24.400/Q - £ 95.400/Q	44.382,55	173.528,48			
	Etanercept + MTX (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	£ 49.800/Q	90.584,05	£ 24.600/Q - £ 96.100/Q	44.746,34	174.801,75			
	Etanercept solo (tras el fallo de todos los FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	£ 23.700/Q	43.109,28	£ 18.100/Q - £ 33.400/Q	32.923,12	60.753,16			
	Etanercept + MTX (tras el fallo de todos los FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	£ 23.800/Q	43.291,17	£ 18.000/Q - £ 34.000/Q	32.741,22	61.844,53			
	Infliximab + MTX (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	£ 139.000/Q	252.835,00	£ 39.400/Q - £ 462.000/Q	71.666,90	840.358,07			
	Infliximab + MTX (tras el fallo de todos los FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	£ 37.900/Q	68.938,47	£ 25.700/Q - £ 60.500/Q	46.747,19	110.046,89			

Estudios	ICER (razon incremental de costo efectividad) \$/QALY			Rangos del ICER Análisis de Sensibilidad		Umbral de Costo-Efectividad (C-E)	
	Comparadores	Precios estudio: Yen, 2005	Precios convertidos: USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Yen, 2005	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Umbral de costo-efectividad	Resultado de costo-efectividad
Tanno et al. 2006. Japón (6% costos y 1,5% QALYs)	Etanercept vs FARMEs. (Persp. Social)	¥ 2.50 millones/Q	22.328,72	¥1,88 millones/Q - ¥3,12 millones/Q	16.791,20 27.866,2	Japón no tiene establecido un umbral de C-E, pero compararon con umbrales aceptables para EEUU (\$ 50.000 por QALY = ¥ 5,5 mill) y para el RU (£ 30.000 por QALY = ¥ 5,7 mill)	La terapia de ETAN resulta ser costo-efectiva a los umbrales comparados
Brennan et al. 2007. RU (6% costos y 1,5% QALYs. AS 3,5% costos y QALYs)	Comparadores	Precios estudio: Libras esterlinas, 2004	Precios convertidos: USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Libras esterlinas, 2004	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Umbral de costo-efectividad	Resultado de costo-efectividad
	Adalimumab + MTX vs. FARMEs (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	€ 44.018/Q	75.405,73				Respecto de un umbral de € 35.000 por QALY, solamente la estrategia de ADA+MTX vs FARMEs resultó costo-efectiva, cuando los pacientes alcanzan un nivel ACR50/DAS28 bueno
	Adalimumab + MTX vs. FARMEs (ACR50/DAS28 bueno) (Persp. Sistema)	€ 34.922/Q	59.823,68	Muestra rango determinístico: € 35.000/Q - € 37.000/Q (no especifica para qué estrategia)		No establecen un umbral definido para Suecia, pero comparan con umbrales de € 35.000 por QALY, € 44.000/QALY, € 30.000 por Q) y € 50.000 por QALY	Al umbral € 44.000 por QALY, ADA+MTX ambos escenarios; ADA solo escenario ACR50; ETAN solo ambos escenarios y ETAN+MTX escenario ACR50, resultaron C-E
	Adalimumab solo vs. FARMEs (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	€ 65.499/Q	112.204,10				
	Adalimumab solo vs. FARMEs (ACR50/DAS28 bueno) (Persp. Sistema)	€ 41.561/Q	71.196,73				
	Etanercept + MTX vs. FARMEs (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	€ 51.976/Q	89.038,31	En análisis probabilístico, Con umbral de € 44.000/QALY, ADA es costo-efectivo en el 83% y ETAN en el 72% de las muestras.			
	Etanercept + MTX vs. FARMEs (ACR50/DAS28 bueno) (Persp. Sistema)	€ 35.760/Q	61.259,23				
	Etanercept solo vs. FARMEs (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	€ 42.480/Q	72.771,03				
	Etanercept solo vs. FARMEs (ACR50/DAS28 bueno) (Persp. Sistema)	€ 36.927/Q	63.258,38				
	Infliximab + MTX vs. FARMEs (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	€ 64.935/Q	111.237,93				
	Infliximab + MTX vs. FARMEs (ACR50/DAS28 bueno) (Persp. Sistema)	€ 48.333/Q	82.797,61				
Barbieri et al. 2005. RU (6% costos y 1,5% QALYs. AS 3,5% costos y QALYs)	Comparadores	Precios estudio: Libras esterlinas, 2000	Precios convertidos: USD, 2013 (\$/QALY)	Precios estudio: Libras esterlinas, 2000	USD, 2013 (\$/QALY) Rango Inf - Sup	Umbral de costo-efectividad	Resultado de costo-efectividad
	Infliximab + MTX vs. MTX solo (Persp. Sistema)	£ 33.618/Q	67.025,24	£ 31.014 - £ 42.634	61.833,57 85.000,72	Entre £ 20.000 y £ 30.000 por QALY	La estrategia de IFX+MTX vs MTX no resultó ser C-E a los umbrales analizados

ANEXO N° 3: Nivel de transferibilidad en todos los ICER relevantes para Chile

Estudios	País /tasa de descuento	Comparaciones	ICER USD, 2013 (\$/QALY)	Transferibilidad
Lekander et al. 2013a.	Suecia (3% costos y QALYs)	Tto. Biológico + FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo. (Persp. Sistema)	103.443,29	Alto
Lekander et al. 2013a.		Tto. Biológico sin FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo. (Persp. Sistema)	147.083,99	Alto
Lekander et al. 2013a.		Etanercept + FARMES vs. FARMES solo. (Persp. Social)	71.880,41	Medio
Lekander et al. 2013a.		Etanercept sin FARMES vs. FARMES solo. (Persp. Social)	93.538,64	Medio
Soini et al. 2012.	Finlandia (3% costos y QALYs)	Toclizumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema) (Wholesale price)	24.336,58	Alto
Soini et al. 2012.		Etanercept+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema)	29.611,39	Alto
Soini et al. 2012.		Adalimumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema)	30.460,32	Alto
Wu et al. 2012.	China (3% costos y QALYs)	Infliximab vs FARMES. (Persp. Sistema)	30.300,05	Medio
Wu et al. 2012.		Adalimumab vs FARMES. (Persp. Sistema)	65.456,91	Medio
Wu et al. 2012.		Etanercept vs FARMES. (Persp. Sistema)	87.456,53	Medio
Kolbelt et al. 2011.	Suecia (3% costos y QALYs)	Etanercept+MTX (seguido de ETAN/MTX media dosis) vs MTX. (Perspectiva pagador -solo costos directos)	54.504,30	Alto
Lekander et al. 2010.	Suecia (3% costos y QALYs)	Infliximab + FARMES vs. Progresion natural de la enfermedad + FARMES. Resultado Basal (Persp. Social)	35.842,12	Medio
Vera-Llonch et al. 2008.	EEUU (3% costos y QALYs)	Abatacept + MTX vs. MTX solo (Horizonte temporal de por vida) (Persp. tercer pagador)	48.317,51	Alto

Estudios	País / tasa de descuento	Comparaciones	ICER USD, 2013 (\$/QALY)	Transferibilidad	
Brennan et al. 2007.	Reino Unido (6% costos y 1,5% QALYs. AS 3,5% costos y QALYs)	Tto. Biológicos + FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX) vs. FARMES (HCC, MTX, sales de oro, SSZ y LFL). Resultado TD 3,5% costos y QALYs. (Persp. Sistema)	<b>58.230,27</b>	<b>Alto</b>	
Chen et al. 2006.	RU (6% costos y 1,5% QALYs)	Adalimumab solo (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	256.472,92	Medio	
Chen et al. 2006.		Adalimumab + MTX (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	117.140,82	Medio	
Chen et al. 2006.		Etanercept solo (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	86.218,56	Medio	
Chen et al. 2006.		Etanercept + MTX (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	90.584,05	Medio	
Chen et al. 2006.		Infliximab + MTX (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	252.835,00	Medio	
Chen et al. 2006.		Infliximab + MTX (tras el fallo de todos los FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	68.938,47	Medio	
Tianno et al. 2006.		Japón (6% costos 1,5% QALYs)	Etanercept vs FARMES. (Persp. Social)	22.328,72	Bajo
Bansback et al. 2005.		Suecia (3% costos y QALYs)	Adalimumab + MTX vs. FARMES (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	<b>75.405,73</b>	<b>Alto</b>
Bansback et al. 2005.			Adalimumab solo vs. FARMES (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	<b>112.204,10</b>	<b>Alto</b>
Bansback et al. 2005.			Etanercept + MTX vs. FARMES (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	<b>89.038,31</b>	<b>Alto</b>
Bansback et al. 2005.	Etanercept solo vs. FARMES (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)		<b>72.771,03</b>	<b>Alto</b>	
Bansback et al. 2005.	Infliximab + MTX vs. FARMES (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)		<b>111.237,93</b>	<b>Alto</b>	
Barbieri et al. 2005. R	Reino Unido (6% costos y 1,5% QALYs. AS 3,5% costos y QALYs)	Infliximab + MTX vs. MTX solo (Persp. Sistema)	67.025,24	Medio	

#### ANEXO N° 4: Precios privados en Chile de fármacos de artritis, según presentación. Base IMS (en pesos del año 2013)

Producto	Presentación	Laboratorios	ATC IV (Estructura IMS)	Tipo de Mercado	Moléculas	Promedio 2013
Actemra	Actemra Amp Pinfus. 200 Mg 10 ML X 1	Roche	M01C0 - Agent Antireumatic Espec	Marca	Tocilizumab	269.884
Actemra	Actemra Amp Pinfus. 400 Mg 20 ML X 1	Roche	M01C0 - Agent Antireumatic Espec	Marca	Tocilizumab	519.898
Actemra	Actemra Amp Pinfus. 80 Mg 4 ML X 1	Roche	M01C0 - Agent Antireumatic Espec	Marca	Tocilizumab	106.350
Enbrel	Enbrel Vial+solv 25 Mg 1 ML X 4	Pfizer Pharma	L04B0 - Productos De Anti-tnf	Marca	Etanercept	336.318
Enbrel	Enbrel Vial4+ jering 50 Mg X 1	Pfizer Pharma	L04B0 - Productos De Anti-tnf	Marca	Etanercept	626.365
Humira	Humira Jering.prell 40 Mg 0.80 ML X 2	Abbvie	L04B0 - Productos De Anti-tnf	Marca	Adalimumab	647.988
Humira	Humira V.sc 40 Mg 0.80 ML X 2 (paed)	Abbvie	L04B0 - Productos De Anti-tnf	Marca	Adalimumab	670.900
Mabthera	Mabthera Vinfusion 100 Mg 10 ML X 1	Roche	L01G0 - Antic Mon Antineoplasico	Marca	Rituximab	472.951
Mabthera	Mabthera Vinfusion 500 Mg 50 ML X 1	Roche	L01G0 - Antic Mon Antineoplasico	Marca	Rituximab	1.285.910
Orencia	Orencia Amp. 250 Mg X 1	Bristol Myer Squib	M01C0 - Agent Antireumatic Espec	Marca	Abatacept	379.253
Orencia	Orencia Jering.prell 125 Mg 1 ML X 4	Bristol Myer Squib	M01C0 - Agent Antireumatic Espec	Marca	Abatacept	667.129
Reditux	Reditux Vinfusion 10 Mg 10 ML X 1 (ml)	Biomedical Scienci	L01G0 - Antic Mon Antineoplasico	Similar	Rituximab	264.870
Reditux	Reditux Vinfusion 10 Mg 50 ML X 1 (ml)	Biomedical Scienci	L01G0 - Antic Mon Antineoplasico	Similar	Rituximab	1.144.204
Remicade	Remicade Vinfusion 100 Mg X 1	Janssen	L04B0 - Productos De Anti-tnf	Marca	Infliximab	482.356
Simponi	Simponi Jering.prell 50 Mg 0.50 ML X 1	Johnson Johnson	L04B0 - Productos De Anti-tnf	Marca	Golimumab	753.329
Simponi	Simponi Pluma Preille 50 Mg 0.50 ML X 1	Johnson Johnson	L04B0 - Productos De Anti-tnf	Marca	Golimumab	704.880

Metoject	Metoject Jering.prell 10 Mg 1 ML X 1	Kampar	M01C0 - Agent Antireumatic Espec	Marca	Metotrexato	15.599
Metotrexato - gos	Metotrexato Tabl 10 Mg X 10	Genericos	L01B0 - Antimetabolitos	Generico	Metotrexato	11.598
Metotrexato - gos	Metotrexato Tabl 2.50 Mg X 100	Genericos	L01B0 - Antimetabolitos	Generico	Metotrexato	17.245
Metotrexato - gos	Metotrexato Tabl 2.50 Mg X 50	Genericos	L01B0 - Antimetabolitos	Generico	Metotrexato	7.401
Metotrexato - gos	Metotrexato Viv 50 Mg 2 ML X 1	Genericos	L01B0 - Antimetabolitos	Generico	Metotrexato	4.593
Metotrexato - gos	Metotrexato Viv 500 Mg 20 ML X 1	Genericos	L01B0 - Antimetabolitos	Generico	Metotrexato	13.916

**ANEXO N° 5: Análisis del financiamiento de los estudios en los resultados obtenidos (ICERs correspondientes a la perspectiva “sistema de salud”)**

Estudios	País /tasa de descuento	Comparaciones	ICER USD, 2013 (\$/ QALY)	Transferibili- dad	Financiamiento industria
Lekander et al. 2013a.	Suecia (3% costos y QALYs)	Tto. Biológico + FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo. (Persp. Sistema)	103.443,29	Alto	SI
Lekander et al. 2013a.		Tto. Biológico sin FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX ponderados por uso) vs. FARMES solo. (Persp. Sistema)	147.083,99	Alto	SI
Soini et al. 2012.	Finlandia (3% costos y QALYs)	Tocilizumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema) (Wholesale price)	24.336,58	Alto	SI
Soini et al. 2012.		Etanercept+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema)	29.611,39	Alto	SI
Soini et al. 2012.		Adalimumab+MTX vs MTX solo. (Persp. Sistema)	30.460,32	Alto	SI
Wu et al. 2012.	China (3% costos y QALYs)	Infliximab vs FARMES. (Persp. Sistema)	30.300,05	Medio	NO
Wu et al. 2012.		Adalimumab vs FARMES. (Persp. Sistema)	65.456,91	Medio	NO
Wu et al. 2012.		Etanercept vs FARMES. (Persp. Sistema)	87.456,53	Medio	NO
Kobelt et al. 2011.	Suecia (3% costos y QALYs)	Etanercept+MTX (seguido de ETAN/MTX media dosis) vs MTX. (Perspectiva pagador -solo costos directos)	54.504,30	Alto	SI
Vera-Llonch et al. 2008.	EEUU (3% costos y QALYs)	Abatacept + MTX vs. MTX solo (Horizonte temporal de por vida) (Persp. tercer pagador)	48.317,51	Alto	SI
Brennan et al. 2007.	Reino Unido (6% costos y 1,5% QALYs)	Tto. Biológicos + FARMES (incluye ADA, ETAN e IFX) vs. FARMES (HCQ, MTX, sales de oro, SSZ y LFL). Resultado TD 3,5% costos y QALYs. (Persp. Sistema)	58.230,27	Alto	NO
Chen et al. 2006.	Reino U (6% costos y 1,5% QALYs)	Adalimumab solo (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	256.472,92	Medio	NO
Chen et al. 2006.		Adalimumab + MTX (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	117.140,82	Medio	NO
Chen et al. 2006.		Etanercept solo (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	86.218,56	Medio	NO
Chen et al. 2006.		Etanercept + MTX (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	90.584,05	Medio	NO
Chen et al. 2006.		Infliximab + MTX (tras el fallo de 2 FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	252.835,00	Medio	NO
Chen et al. 2006.		Infliximab + MTX (tras el fallo de todos los FARMES) vs. FARMES (Persp. Sistema)	68.938,47	Medio	NO
Bansback et al. 2005.	Suecia (3% costos y QALYs)	Adalimumab + MTX vs. FARMES (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	75.405,73	Alto	SI
Bansback et al. 2005.		Adalimumab solo vs. FARMES (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	112.204,10	Alto	SI
Bansback et al. 2005.		Etanercept + MTX vs. FARMES (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	89.038,31	Alto	SI
Bansback et al. 2005.		Etanercept solo vs. FARMES (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	72.771,03	Alto	SI
Bansback et al. 2005.		Infliximab + MTX vs. FARMES (ACR20/DAS28 moderado) (Persp. Sistema)	111.237,93	Alto	SI
Barbieri et al. 2005.	Reino Unido (6% costos y 1,5% QALYs)	Infliximab + MTX vs. MTX solo (Persp. Sistema)	67.025,24	Medio	NO

	<b>Promedio general ICER</b>	<b>90.584,31</b>	
	Promedio estudios financiados por la industria	74.867,87	
	Promedio estudios no financiados por la industria	109.444,02	

