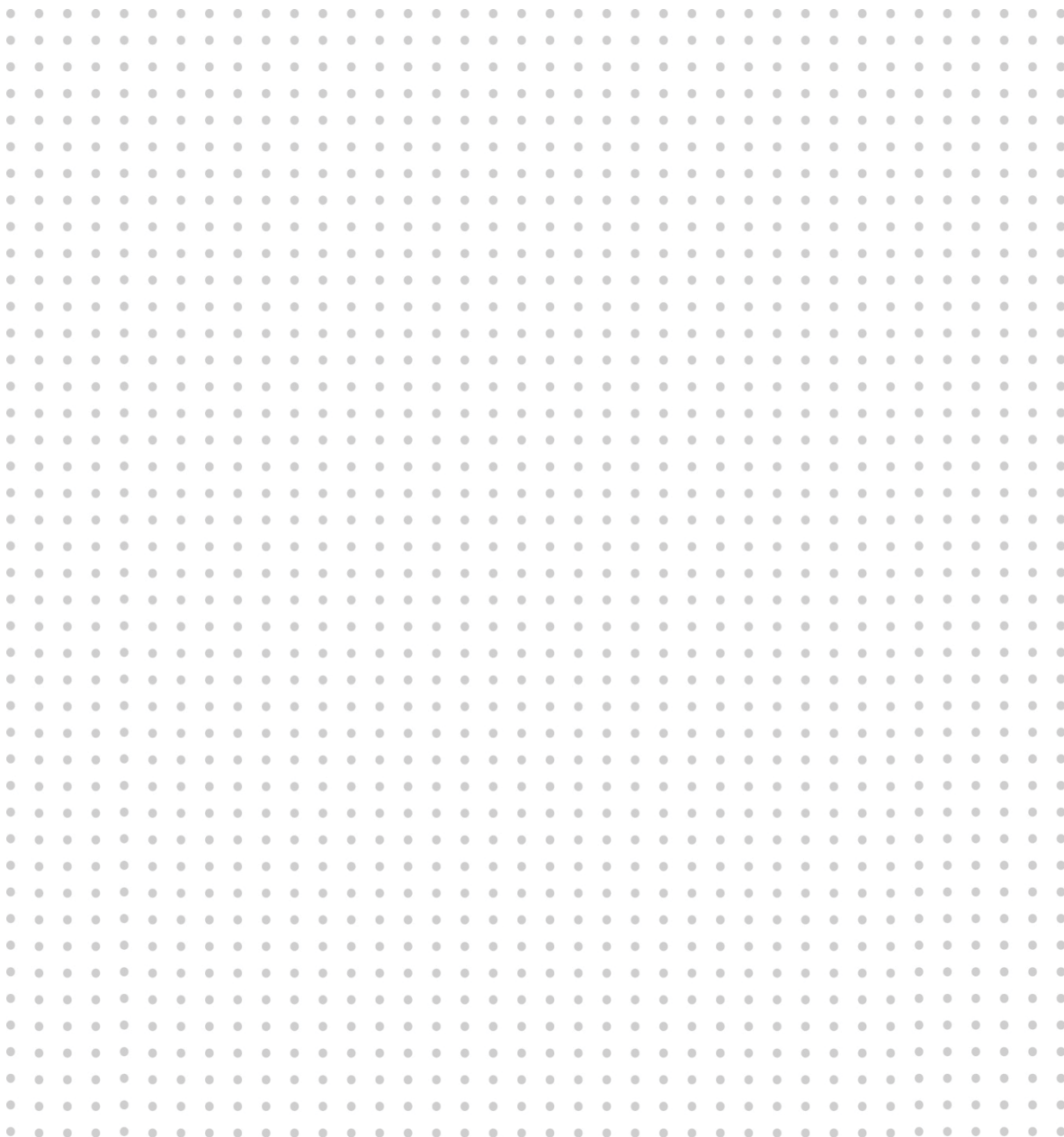




Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de tecnologías
Sanitarias y Salud Basada en la Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Artritis Reumatoide Refractaria

Tecnología Sanitaria Evaluada: Baricitinib, Certolizumab pegol,
Sarilumab y Tocilizumab.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Artritis Reumatoide Refractaria. Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 2ª Edición: Agosto 2018

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN	5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
5. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Análisis Económico.....	7
Implementación y efectos en las redes asistenciales	8
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	9
Diagnóstico e identificación de subgrupos	10
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	11
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	12
Baricitinib	12
Certolizumab pegol	12
Sarilumab	13
Tocilizumab	13
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	15
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	16
10.A. Eficacia de los tratamientos.....	16
10.B. Seguridad de los tratamientos	33
11. ANÁLISIS ECONÓMICO	39
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	39
Recomendaciones de otras agencias	45
Acuerdos de riesgo compartido	48
Precio máximo industrial	49
Costo por paciente.....	49
Impacto presupuestario.....	50
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	59
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	62
15. CONCLUSIÓN	63
16. REFERENCIAS	64

ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

Baricitinib

Certolizumab pegol

Sarilumab

Tocilizumab

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Artritis Reumatoide Refractaria a tratamiento habitual.

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Baricitinib, Certolizumab pegol, Sarilumab y Tocilizumab para el tratamiento de artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs).

5. RESUMEN EJECUTIVO

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, y sistémica, de etiología desconocida que afecta principalmente a las articulaciones, evolucionando frecuentemente hacia la destrucción y deformidad articular. Se caracteriza por inflamación poli-articular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico extra-articular en cualquier momento de su evolución.

La AR tiene una clínica muy variable. Si bien algunos enfermos tienen una evolución relativamente benigna, una proporción importante persiste con síntomas y progresión de la destrucción articular a pesar del tratamiento inicial con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs, o en inglés DMARD - Disease-modifying antirheumatic drugs).

En Chile se estima que prevalencia de Artritis Reumatoide es de 0,46% de la población nacional (IC 95% 0,24 a 0,8). De ellos entre 5% a 20% no responden al tratamiento convencional con medicamentos FAMEs.

Este informe evalúa Baricitinib, Certolizumab pegol, Sarilumab y Tocilizumab para pacientes con Artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a uno o más FAMEs.

Esta condición de salud cuenta con cobertura para los medicamentos Abatacept, Adalimumab, Etanercept y Rituximab en el contexto de Ley N° 20.850 (Ley Ricarte Soto) para pacientes que no responden adecuadamente o son intolerantes a FAMEs. La primera línea de tratamiento es parte de las Garantías Explícitas en Salud.

Eficacia de los tratamientos

Se estudió la eficacia de Baricitinib, Certolizumab pegol, Sarilumab y Tocilizumab en comparación a mejor tratamiento estándar (adalimumab).

Sarilumab

Se seleccionó un ensayo clínico que comparaba usar sarilumab agregado a FAMEs versus mejor tratamiento estándar (por ej. adalimumab), agregado a FAMEs en pacientes con artritis reumatoide con respuesta inadecuada o insuficiente a FAMEs.

De acuerdo a esta evidencia se obtuvo como resultado que Sarilumab podría aumentar el número de pacientes que consiguen ACR50 y ACR20 medidos a las 24 semanas en comparación a adalimumab agregado a FAME y que no se asocia a más efectos adversos severos que adalimumab medidos a las 24 semanas.

Certolizumab pegol

Se identificó un ensayo que comparaba usar certolizumab versus usar mejor tratamiento estándar (por ej. adalimumab), agregado a FAMES en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada o grave con respuesta inadecuada o insuficiente a FAMES.

De acuerdo a esta evidencia se obtuvo como resultado que certolizumab y adalimumab agregado a FAME tienen diferencias mínimas o inexistentes en ACR50 y ACR20 medidos a las 12 semanas y que probablemente no hay diferencias respecto a efectos adversos severos en comparación a adalimumab medidos a los 550 días.

Baricitinib

Se identificó un ensayo clínico que comparaba usar baricitinib versus mejor tratamiento disponible (por ejemplo, adalimumab) + FAME (Métotrexato, leflunomida o Sulfasalazina) en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada o grave, con respuesta inadecuada o insuficiente a FAMES sintéticos convencionales.

De acuerdo a esta evidencia se obtuvo como resultado que baricitinib agregado a FAME probablemente lleva a un aumento en el número de pacientes que consiguen ACR50 y ACR20 medidos a las 12 semanas y que se asocia a más efectos adversos severos que adalimumab medidos a las 54 semanas.

Tocilizumab

Se identificó un ensayo clínico que comparaba tocilizumab más FAME (metotrexato, leflunomida o sulfasalazina) versus Mejor tratamiento disponible (por ejemplo, adalimumab) + FAME (metotrexato, leflunomida o sulfasalazina) artritis reumatoide activa, moderada o grave, con respuesta inadecuada o insuficiente a FAMES sintéticos convencionales.

De acuerdo a esta evidencia se obtuvo como resultado que tocilizumab probablemente aumenta el número de pacientes que consiguen ACR50 y ACR20 a los 6 meses y que podrían no existir diferencias o éstas serían mínimas respecto a los efectos adversos graves al medirlos en el mismo tiempo.

Análisis Económico

Para las tecnologías evaluadas se identificaron 13 estudios que reportaban la costo-efectividad de estos medicamentos en comparación con los actualmente cubiertos en Ley N° 20.850 (abatacept, adalimumab, etanercept y rituximab). En particular, baricitinib no se mostraría costo efectivo respecto a adalimumab. Por su parte, certolizumab pegol exhibe resultados heterogéneos en términos de costo efectividad entre las distintas evaluaciones económicas identificadas. Sarilumab domina en términos de costo efectividad (menos costoso y más efectivo) a adalimumab en los dos estudios encontrados. Finalmente, en la mayor parte de estudios que consideraron tocilizumab se mostró como una alternativa potencialmente costo efectiva.

En relación a las recomendaciones de agencias internacionales para baricitinib, certolizumab pegol, sarilumab y tocilizumab, NICE de Inglaterra los recomienda para pacientes con AR grave y siempre que se considere un descuento en el contexto de un sistema de acceso de pacientes. En Australia y en Brasil, certolizumab también se encuentra recomendado para su cobertura para esta condición de salud. En el mismo sentido, Australia recomienda la cobertura de tocilizumab. Por su parte, Canadá (CADTH) recomienda la cobertura para sarilumab y tocilizumab para pacientes con artritis reumatoide refractaria. Finalmente, en Brasil existe una recomendación no favorable para tocilizumab.

En lo referente al análisis de impacto presupuestario, se debe mencionar que el número de pacientes considerados corresponde a los pacientes que ingresarían en los próximos años a la cobertura de Ley N° 20.850. en artritis reumatoide refractaria. Esto con el objetivo de determinar si los medicamentos evaluados resultan en menor gasto en comparación a tratamientos actuales para los pacientes que ingresan. A precios ofertados por laboratorio, se estima que el impacto presupuestario baricitinib, certolizumab pegol, sarilumab y tocilizumab es de \$5.733, \$4.736, \$5.820 y \$4.707 millones de pesos el primer año de ingreso a cobertura, respectivamente.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

De acuerdo a la División de Gestión de Redes Asistenciales, existe una recomendación media alta para su implementación, ya que la red de prestadores se encuentra implementada, aunque debe enfrentarse brecha para el diagnóstico y seguimiento por especialista reumatólogo en algunas regiones del país.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Artritis Reumatoide Refractaria	Baricitinib	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación.
Artritis Reumatoide Refractaria	Certolizumab pegol	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación.
Artritis Reumatoide Refractaria	Sarilumab	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación.
Artritis Reumatoide Refractaria	Tocilizumab	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación.

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, y sistémica, de etiología desconocida que afecta principalmente a las articulaciones, evolucionando frecuentemente hacia la destrucción y deformidad articular. Se caracteriza por inflamación poli-articular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico extra-articular en cualquier momento de su evolución. Las personas experimentan dolor crónico y discapacidad progresiva. (1,2).

El único estudio a nivel poblacional realizado en Chile estimó la prevalencia de la enfermedad en 0.46% (IC 95% 0.24 a 0.8). Considerando estos últimos valores y población del censo del año 2002, ello implicaría que el número de individuos con AR en Chile estaría entre 27.000 y 90.000 pacientes (3). En cuanto a la incidencia, se estima una tasa de 26 por 100.000 habitantes¹. Por último, es conveniente mencionar que los beneficiarios acumulados a abril de 2008 de Ley N° 20.850 con Artritis Reumatoide Refractaria son 2.478, de acuerdo a registros de FONASA.

De acuerdo a información de la Fundación de Artritis de Estados Unidos, la mayor parte de diagnósticos de Artritis Reumatoide se realiza entre los 30 y 60 años. Adicionalmente, la proporción de mujeres con esta condición de salud es de 3 a 1 respecto a los hombres(4).

La AR es una enfermedad que presenta una clínica muy variable. Si bien algunos enfermos tienen una evolución relativamente benigna, una proporción importante persiste con síntomas y progresión de la destrucción articular a pesar del tratamiento inicial con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs, o en inglés DMARD - *Disease-modifying antirheumatic drugs*). Existen múltiples enfoques terapéuticos en los casos en que existe falla o respuesta insuficiente a FAMEs de primera línea, siendo los fármacos biológicos modificadores de enfermedad una de las alternativas más habituales. En general, existen varios fármacos biológicos aprobados para esta indicación, dependiendo del país en que se evalúa, sin embargo, se siguen buscando alternativas terapéuticas (5).

Por sus características de eficacia, seguridad razonable y bajo costo, el Metotrexato (MTX) es la droga de elección para iniciar el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs), siempre que no existan razones que lo contraindiquen (6).

Existe un porcentaje de personas, estimado entre 5 a 20%, que no responden al uso adecuado y en combinación de los FAMEs tradicionales. En estas personas la Artritis Reumatoide continúa produciendo dolor, inflamación, daño articular y deterioro en la calidad de vida, y constituyen el grupo candidato a tratamiento con agentes biológicos.

¹ Cifras extraídas de Estudio de Carga de Enfermedad 2007 en Informe de Demanda de Estudio de Verificación de Costos GES 2015.

Cabe mencionar que los tratamientos abatacept, adalimumab, etanercept y rituximab para la Artritis Reumatoide moderada a severa refractaria a tratamiento habitual ya se encuentran cubiertos por Ley N° 20.850 (Ley Ricarte Soto).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Generalmente, se comienza a sospechar de artritis en pacientes con dolor, rigidez, hinchazón o dificultad para mover una articulación. Uno de los factores que dificultan aún más el diagnóstico de AR es que los pacientes no suelen manifestar los mismos síntomas. Lo que siente una persona no necesariamente lo siente otra. Como resultado de esta variación en los síntomas, la afección suele caracterizarse de tres formas distintas.

En algunos casos, la afección es monocíclica, lo que significa que los síntomas se manifiestan por única vez y posiblemente no vuelvan a manifestarse durante un lapso de dos a cinco años. En otros, los niveles de actividad de los síntomas varían en el transcurso de la afección: a veces empeoran y a veces mejoran. Este tipo de afección se denomina policíclica. La tercera categorización suele ser la más frecuente. La AR se manifiesta y se intensifica durante un lapso, pero los síntomas no aparecen y desaparecen.

En el tratamiento para aliviar el dolor producido por esta enfermedad, los pacientes son tratados con Antiinflamatorios. Sin embargo, existe una proporción de pacientes con esta condición para los que el tratamiento con AINEs (Anti Inflamatorios No Esteroidal) no alivia los síntomas.

.

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Terapias preventivas y no farmacológicas

Un número de medidas no farmacológicas y otras intervenciones médicas son importantes en la comprensión del manejo de la artritis reumatoide, además de anti-inflamatorios y terapias de drogas anti-reumáticas. Estas intervenciones, incluyen la educación de pacientes, vacunas, entre otros.

Alternativas farmacológicas

Entre las alternativas farmacológicas se encuentran los siguientes tipos (7):

- Medicamentos antiinflamatorios no esteroides. Su propósito es reducir el dolor y la inflamación.
- Corticoesteroides. Su objetivo es reducir la inflamación, dolor y retrasar el daño articular.
- Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad. El más popular de este tipo de medicamentos es metotrexato. Su objetivo es retrasar la evolución de la artritis reumatoide y evitar daño de articulaciones y tejidos afectados por este problema de salud.
- Agentes biológicos. Se utilizan cuando no existe una respuesta satisfactoria a medicamentos enunciados arriba. Entre los medicamentos biológicos se encuentran abatacept, adalimumab, etanercept, rituximab, golimumab; tofacitinib, tocilizumab, baricitinib, certolizumab pegol y sarilumab, entre otros.

Cabe mencionar que la ley N° 20.850 actualmente otorga cobertura para abatacept, adalimumab, etanercept y rituximab para personas con Artritis Reumatoide Refractaria. Adicionalmente, ingresarán a cobertura los tratamientos golimumab y tofacitinib.

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Baricitinib es un inhibidor de las quinasas janus.

Certolizumab pegol es un anti-TNF consistente en un fragmento de inmunoglobulina humanizado, conjugado con polietilenglicol (PEG).

Sarilumab es un anticuerpo monoclonal humano selectivo contra el receptor de la interleucina-6 (IL6), producido en las células de ovario de hámster chino por tecnología de ADN recombinante.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Baricitinib

Registro e Indicación

Baricitinib no cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada. Sin embargo, se encuentra en proceso de registro. La fecha de solicitud de ingreso a registro es 03-04-2018.

Presentaciones

Comprimidos de 4 mg y 2 mg.

Laboratorio

Olumiant® (Eli Lilly).

Posología

La dosis recomendada de Baricitinib es de 4 mg una vez al día.

Certolizumab pegol

Registro e Indicación

Certolizumab pegol cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
B-2227/16	CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL	2011-12-20	LABORATORIO BIOPAS S.A.

Laboratorio

Cimzia® (Biopas S.A.).

Posología

Dosis de inicio de 400 mg, repetir en semana 2 y 4. Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para los pacientes adultos con artritis reumatoide es de 200 mg cada 2 semanas. Una vez se confirma la respuesta clínica, se puede considerar una dosis alternativa de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas. Durante el tratamiento con Cimzia se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.

Sarilumab

Registro e Indicación

Sarilumab no cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada. Sin embargo, se encuentra en proceso de registro. La fecha de solicitud de ingreso a registro es 19-02-2018.

Presentaciones

Comprimidos de 4 mg y 2 mg.

Laboratorio

Kevzara® (Genzyme).

Posología

La dosis recomendada de Sarilumab es de 200 mg una vez cada dos semanas administrada mediante inyección subcutánea.

Tocilizumab

Registro e Indicación

Tocilizumab cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
B-2101/14	ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 200 mg/10 mL	28-08-2009	ROCHE CHILE LTDA.
B-2102/14	ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/ 20 mL	28-08-2009	ROCHE CHILE LTDA.
B-2100/14	ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 80 mg/4 mL	28-08-2009	ROCHE CHILE LTDA.
B-2401/14	ACTEMRA RECOMBINANTE, SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 162 mg/0,9 mL	20-07-2014	ROCHE CHILE LTDA.

Laboratorio

Actemra® (Roche).

Posología

La posología de presentación para presentación subcutánea de es 162 mg vía subcutánea una vez por semana

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo nº 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N° 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6° de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N° 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N° 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.A. Eficacia de los tratamientos

En esta sección se evalúa la eficacia de sarilumab, certolizumab pegol, baricitinib y tocilizumab, en relación a las alternativas de tratamiento identificadas por especialistas en la patología.

Baricitinib

Pregunta: ¿En pacientes artritis reumatoide activa, moderada o grave, con respuesta inadecuada o insuficiente a FAMES sintéticos convencionales ¿Se debe usar baricitinib en comparación a mejor tratamiento disponible (por ejemplo, adalimumab) + FAME (Metotrexato, leflunomida o Sulfasalazina)?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: artritis reumatoide activa, moderada o grave, con respuesta inadecuada o insuficiente a FAMES sintéticos convencionales.

Intervención: Baricitinib

Comparación: Mejor tratamiento disponible (por ejemplo, adalimumab) + FAME (Metotrexato, leflunomida o Sulfasalazina)

Desenlaces (*outcomes*): ACR-50, ACR-20, efectos adversos severos.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un ensayo aleatorizado(RA-BEAM (8)) que era pertinente para responder la pregunta.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron tres revisiones sistemáticas (9–11) que incluyen 6 ensayos aleatorizados, de los cuales solo uno corresponde a la comparación de interés (RA-BEAM (8)). Para mayores detalles consultar ²
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Criterios de inclusión Adultos mayores de 18 años, con artritis reumatoide activa. El ensayo exigió actividad definida por VHS o PCR elevada, ≥ 6 de 66 articulaciones inflamadas o ≥ 6 de 68 articulaciones sensibles. Además, debían tener tres o más erosiones articulares (diagnosticadas en base a radiografías de mano, muñeca y pie, las cuales eran centralmente evaluadas) o una o más erosiones más seropositividad para factor reumatoideo o anticuerpos anti péptido citrulinado. Se exigió también que tuvieran una respuesta inadecuada a metotrexato, habiendo recibido 12 semanas o más de tratamiento antes del ingreso al ensayo, incluyendo 8 semanas o más recibiendo dosis estables de 15 a 25 mg por semana, a menos que una dosis menor estuviera clínicamente justificada. Este ensayo sólo incluyó pacientes con respuesta parcial a metotrexato. No se incluyeron pacientes con respuesta parcial a otros FAMEs ni pacientes intolerantes a metotrexato. Los pacientes con uso previo de FAMEs biológicos fueron excluidos. Características basales Los participantes del ensayo RA-BEAM tenían las siguientes características: - Edad 53 años - 77% sexo femenino - Duración de la artritis reumatoidea de 10 años - Positividad para factor reumatoideo 90% - Positividad para anticuerpos anti-CCP 88% - DAS28-ESR de 6,5 No se reportó el número de FAMEs que los pacientes habían utilizado previamente.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	La intervención fue baricitinib 4 mg al día por vía oral, adicionado a además la terapia de base de los pacientes (que podía incluir metotrexato). La comparación fue adalimumab 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea, también adicionada a la terapia de base de los pacientes (que podía incluir metotrexato).

² Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b3a95cf7db23a2885eaf134>

	Se permitió el uso de dosis convencionales de FAMEs convencionales sintéticos, AINEs, analgésicos o corticoides (≤ 10 mg de equivalente a prednisona por día)
Qué tipo de desenlaces se midieron	Cambio desde el basal de la escala DAS28-ESR y CRP; <i>Questionnaire-Disability Index</i> (HAQ-DI); respuesta ACR 20% (ACR20), 50% (ACR50) y 70% (ACR70); <i>Clinical Disease Activity Index</i> (CDAI); Simplified Disease Activity Index (SDAI); Progresión radiológica utilizando la modificación de van der Heijde de la escala de Sharp; efectos adversos; entre otros.
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	El estudio RA-BEAM fue financiado por la industria farmacéutica: Eli Lilly and Incyte

Resumen de resultados

Tabla N° 2. Resumen de evidencia del efecto de baricitinib en comparación a mejor tratamiento estándar (adalimumab), agregado a FAME en personas con artritis reumatoide.

Baricitinib para artritis reumatoidea						
Pacientes	Artritis reumatoidea con respuesta inadecuada o insuficientes a FAMES					
Intervención	Baricitinib (4 mg), agregado a FAME + placebo					
Comparación	Mejor tratamiento estándar (adalimumab), agregado a FAME + placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON adalimumab	CON baricitinib	Diferencia (IC 95%)		
ACR50** A las 12 semanas	RR 1,15 (1,04 a 1,28) (1 ensayo/ 817 pacientes) (8)	609 por 1000	700 por 1000	91 más (ME: 24 a 171 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Baricitinib probablemente lleva a un aumento en el número de pacientes que consiguen ACR50
ACR20** A las 12 semanas	RR 1,29 (1,08 a 1,54) (1 ensayo/ 817 pacientes) (8)	348 por 1000	450 por 1000	101 más (ME: 28 a 188 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Baricitinib probablemente lleva a un aumento importante en el número de pacientes que consiguen ACR20
Efectos adversos severos *** A las 54 semanas	RR 2,60 (1,07 a 6,31) (1 ensayo/ 817 pacientes) (8)	18 por 1000	47 por 1000	29 más (ME: 1 a 97 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Baricitinib se asocia a más efectos adversos severos que adalimumab
ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%). RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante). *Los riesgos CON adalimumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON baricitinib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ** Los desenlaces ACR miden la mejoría en inflamación o dolor de las articulaciones en la menos 3 de los siguientes parámetros: evaluación del paciente, evaluación del clínico, escala de dolor, cuestionario de discapacidad/funcionalidad y parámetros inflamatorios (VHS o PCR). El ACR50 corresponde a los pacientes que mejoran en un 50% entre el basal y la medición. *** Ningún tipo de efecto adverso en particular da cuenta estadísticamente de esta diferencia, pero los efectos reportados fueron: trastornos hematológicos o linfáticos (anemia, linfocitosis, neutropenia), trastornos cardíacos (insuficiencia cardíaca, infarto miocárdico, bradicardia sinusal, trastornos gastroenterológicos(úlceras pépticas, falla hepática), infecciones						

(celulitis, herpes zóster, epiglotitis, neumonía), trastornos musculoesqueléticos (fractura de tobillo, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura de cúbito), neoplasias (cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer renal), trastornos ginecológicos (metrorragia), enfermedades pulmonares (EPOC), trastornos cutáneos (dermatitis alérgica),
¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de una diferencia clínicamente irrelevante, y la información está basada en un único estudio.

Consideraciones adicionales

■ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Los resultados de este resumen se aplican a pacientes con artritis reumatoide que no han respondido a metotrexato.
- Dado que el ensayo RA-BEAM no incluyó a pacientes con respuesta insuficiente a otros FAMEs diferentes a metotrexato, este informe se debe extrapolar con precaución a estos casos.
- No se incluyó en el ensayo RA-BEAM a pacientes con mala respuesta a fármacos biológicos, por lo que este informe debe ser extrapolado con precaución a estos casos.
- El presente informe solo aplica a la comparación con adalimumab. No es adecuado asumir que este efecto se extiende a la comparación con otros FAMEs o con otros tratamientos cubiertos por la Ley 20.850 (abatacept, etanercept y rituximab), aunque en ausencia de evidencia directa, constituye una buena indicación de lo que podría ocurrir en dichas comparaciones.

■ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Se han seleccionado los desenlaces críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen, o a sugerencia del MINSAL o los expertos designados por ellos.

Existe concordancia entre los desenlaces seleccionados como críticos para la toma de decisión para este resumen y el desenlace primario definido por los autores del ensayo RA-BEAM (ACR20).

■ Diferencia entre este resumen y otras fuentes

Las revisiones sistemáticas identificadas no analizan la eficacia comparativa entre baricitinib y otros FAMEs biológicos (9–11).

En relación a los efectos adversos, nuestro informe es concordante con la aprobación de la FDA para la dosis de 2 mg, debido a la mayor incidencia de efectos adversos con la dosis de 4 mg (12).

Certolizumab pegol

Pregunta: ¿En pacientes con artritis reumatoide activa, moderada o grave con respuesta inadecuada o insuficiente a FAMES ¿Se debe usar certolizumab en comparación a usar mejor tratamiento estándar (por ej. adalimumab), agregado a FAMES?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: artritis reumatoide activa, moderada o grave con respuesta inadecuada o insuficientes a FAMES

Intervención: Certolizumab, agregado a FAME

Comparación: mejor tratamiento estándar (por ej. adalimumab), agregado a FAME.

Desenlaces (outcomes): ACR-50, ACR-20, efectos adversos severos

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un ensayo clínico aleatorizado EXXELERATE (13) que era pertinente para responder la pregunta.

Tabla 3. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 34 revisiones sistemáticas (2-35) sin embargo ninguna de ellas incluyó ensayos evaluando certolizumab pegol contra un comparador adecuado. En la búsqueda adicional se identificó un ensayo que responde a la comparación de interés (EXXELERATE (13)), el cual también incluye un segundo estudio luego de las 12 semanas (evaluación del cambio al otro anti-TNF en los no respondedores), que no corresponde a la población relevante para esta pregunta. Por lo tanto, para el presente informe sólo se utilizó la comparación de interés, la cual se evaluó durante las primeras 12 semanas ³ .
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Criterios de inclusión Adultos mayores de 18 años. Diagnóstico con los criterios de clasificación del 2010 del <i>American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism</i> y que tuvieran factores pronósticos para progresión a enfermedad severa, incluyendo factor reumatoideo, anticuerpo anticuerpo antipéptido citrulinado, o ambos. Los ensayos exigieron actividad definida por 4 de 28 articulaciones inflamadas, DAS28-ESR mayor a 3,2 y VHS o PCR elevada. Se exigió también que llevaran al menos 12 semanas de metotrexato previo, y al menos 28 días con una dosis estable (15–25 mg por semana oral o subcutáneo). Este ensayo sólo incluyó pacientes con respuesta parcial a metotrexato. No se

³ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b34a2e77aac8222cf659d4>

	incluyeron pacientes con respuesta parcial a otros FAMEs ni pacientes intolerantes a metotrexato. Los pacientes con uso previo de FAMEs biológicos fueron excluidos. Características basales Los participantes del ensayo EXXELERATE tenían las siguientes características: - Edad promedio 53,2 años - 79% sexo femenino - Índice de masa corporal 28,3 - Duración de la artritis reumatoidea de 5,9 años - Positividad para factor reumatoideo 67% >42 IU/mL - Positividad para anticuerpos anti-CCP 84% - 29% había utilizado uno, 11% dos y 5% tres o más FAMEs aparte de metotrexato - 55% utilizaba corticoides concomitantemente - DAS28-ESR de 6,5
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	La intervención fue certolizumab 400 mg cada dos semanas en las semanas 0,2 y 4 (periodo de carga), y luego 200 mg cada dos semanas por vía subcutánea. Se utilizó una inyección de placebo idéntico en el periodo de carga de certolizumab, para mantener el ciego. La comparación fue adalimumab 40 mg cada dos semanas por vías subcutánea. Ambos grupos también recibieron metotrexato, administrado de manera idéntica, 15 a 25 mg por semana, oral o subcutáneo. Se permitió un solo ajuste en la dosis durante las primeras 12 semanas. El ensayo no estableció ninguna limitación en cuanto al resto de los fármacos que podían recibir los pacientes.
Qué tipo de desenlaces se midieron	ACR 20% (ACR20), 50% (ACR50) y 70% (ACR70); <i>Disease Activity Score 28-erythrocyte sedimentation rate</i> (DAS28-ESR); <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i> (HAQ-DI); <i>Clinical Disease Activity Index</i> (CDAI); eventos adversos totales; eventos adversos serios.
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	El estudio EXXELERATE fue financiado por la industria farmacéutica: UCB Pharma.

Resumen de resultados

Tabla N° 4. Resumen de evidencia del efecto de certolizumab pegol en comparación a Mejor tratamiento estándar (adalimumab), agregado a FAMEs en personas con artritis reumatoide.

Certolizumab pegol para artritis reumatoidea						
Pacientes	Artritis reumatoidea con respuesta inadecuada o insuficientes a FAMEs					
Intervención	Certolizumab pegol, agregado a FAME					
Comparación	Mejor tratamiento estándar (adalimumab), agregado a FAME					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON adalimumab	CON certolizumab	Diferencia (IC 95%)		
ACR50** A las 12 semanas	RR 0,98 (0,87 a 1,11) (1 ensayo/ 908 pacientes) (13)	529 por 1000	518 por 1000	11 menos (ME: 69 menos a 58 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Certolizumab y adalimumab tienen diferencias mínimas o inexistentes en ACR50
ACR20** A las 12 semanas	RR 0,97 (0,89 a 1,05) (1 ensayo/ 908 pacientes) (13)	714 por 1000	692 por 1000	21 menos (ME: 79 menos a 36 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Certolizumab y adalimumab tienen diferencias mínimas o inexistentes en ACR20
Efectos adversos severos*** Al mayor seguimiento (promedio 550 días)	RR 1,17 (0,84 a 1,63) (1 ensayo/ 1039 pacientes ****) (13)	111 por 1000	130 por 1000	19 más (ME: 18 menos a 70 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Certolizumab y adalimumab probablemente no tienen diferencias en efectos adversos severos
ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%). RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> (ver más adelante). *Los riesgos CON adalimumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON certolizumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ** Los desenlaces ACR miden la mejoría en inflamación o dolor de las articulaciones en la menos 3 de los siguientes parámetros: evaluación del paciente, evaluación del clínico, escala de dolor, cuestionario de discapacidad/funcionalidad y parámetros inflamatorios (VHS o PCR). El ACR50 corresponde a los pacientes que mejoran en un 50% entre el basal y la medición. *** Infecciones, eventos vasculares, neoplasias. **** El número de pacientes evaluados para este desenlace es mayor, ya que incluye algunos pacientes que recibieron la intervención en el segundo estudio del EXXELERATE (cambio al otro anti-TNF en los no respondedores). ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel porque el intervalo de confianza incluye la posibilidad de diferencias clínicamente importantes. Además, se trata de un único estudio.						

Consideraciones adicionales

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Los resultados de este resumen se aplican a pacientes con artritis reumatoide que no han respondido a metotrexato.
- Dado que el ensayo EXXELERATE no incluyó a pacientes con respuesta insuficiente a otros FAMEs diferentes a metotrexato, este informe se debe extrapolar con precaución a estos casos.
- No se incluyó en el ensayo EXXELERATE a pacientes con mala respuesta a fármacos biológicos, por lo que este informe debe ser extrapolado con precaución a estos casos.
- El presente informe solo aplica a la comparación con adalimumab. No es adecuado asumir que este efecto se extiende a la comparación con otros FAMEs o con otros tratamientos cubiertos por la Ley 20.850 (abatacept, etanercept y rituximab), aunque en ausencia de evidencia directa, constituye una buena indicación de lo que podría ocurrir en dichas comparaciones.

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Se han seleccionado los desenlaces críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen, o a sugerencia del MINSAL o los expertos designados por ellos.

Existe concordancia entre los desenlaces seleccionados como críticos para la toma de decisión para este resumen y el desenlace primario definido por los autores del ensayo EXXELERATE (ACR20).

▪ Diferencia entre este resumen y otras fuentes

Ninguna de las revisiones sistemáticas identificadas incluye a este ensayo. Sin embargo, las conclusiones sobre eficacia de este informe coinciden con las comparaciones indirectas de las revisiones sistemáticas identificadas.

Sin embargo, en relación a los efectos adversos, este informe llega a conclusiones parcialmente discordantes con una de las mayores revisiones sistemáticas, la cual realiza comparaciones múltiples mediante la técnica de metaanálisis en red (40) y concluye, que aunque la evidencia tiene limitaciones, certolizumab se asociaría a una mayor tasa de efectos adversos severos que adalimumab (RR 1,36; IC 95%: 1,02 a 1,81).

Sarilumab

Pregunta: ¿En pacientes con artritis reumatoide con respuesta inadecuada o insuficiente a FAMEs ¿Se debe usar sarilumab agregado a FAMEs en comparación a mejor tratamiento estándar (por ej. adalimumab), agregado a FAMEs?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: artritis reumatoide con respuesta inadecuada o insuficientes a FAMEs

Intervención: Sarilumab, agregado a FAMEs

Comparación: mejor tratamiento estándar (por ej. adalimumab), agregado a FAMEs.

Desenlaces (outcomes): ACR-50, ACR-20, efectos adversos severos (3 y 4).

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un ensayo clínico aleatorizado (MONARCH) (46) que era pertinente para responder la pregunta

Tabla 5. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 4 revisiones sistemáticas (10,47–49) que incluyen 6 ensayos aleatorizados, de los cuales solo uno corresponde a la comparación de interés (MONARCH) (46). En la búsqueda adicional, en el registro clinicaltrials.gov identificamos un ensayo adicional (COMPARE) que hubiese sido relevante para responder a la pregunta (sarilumab vs etanercept), pero según lo que consta en dicho registro fue “terminado prematuramente debido al pequeño número de participantes que fueron aleatorizados” (50). Para mayores detalles consultar ⁴ .
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Criterios de inclusión Adultos mayores de 18 años. Diagnóstico con los criterios de clasificación del 2010 del <i>American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism</i> y tuvieran una categoría funcional de la ACR etapa I–III, basado en los criterios revisados de 1991. Los ensayos exigieron actividad definida por VHS o PCR elevada más 6 de 66 articulaciones inflamadas o más 8 de 68 articulaciones sensibles y un DAS28-ESR >5,1 por un periodo mayor a 3 meses. Se exigió también que se fueran considerados, a juicio del investigador, ya sea intolerante o candidatos inapropiados para continuar con metotrexato, o

⁴ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b32b4357aac8222df6a57c>

	respondedores inadecuados si es que se habían tratado con una dosis adecuada de metotrexato (10–25 mg/semana o 6–25 mg/semana para pacientes dentro de la región Asia-Pacífico) por ≥ 12 semanas. Los pacientes con uso previo de FAMES biológicos fueron excluidos. Características basales Los participantes del ensayo MONARCH tenían en promedio las siguientes características: Edad 52 años 83% sexo femenino Índice de masa corporal 27,2 Duración de la artritis reumatoide de 7 años Positividad para factor reumatoideo 65% Positividad para anticuerpos anti-CCP 76% 46% había utilizado uno, 31% dos y 22% tres o más FAMES diferentes a metotrexato 54% utilizaba corticoides concomitantemente DAS28-ESR de 6,8 (máximo 9,35) SF-36 promedio 36,5 (escala de 0-100) Escala de fatiga FACIT de 24 (escala de 0 a 52)
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	La intervención fue sarilumab 200 mg cada dos semanas por vía subcutánea + placebo (idéntico a la inyección de adalimumab). La comparación fue adalimumab 40 mg cada dos semanas por vías subcutánea + placebo (idéntico a la inyección de sarilumab). La frecuencia de administración de adalimumab podía ajustarse a 40 mg por semana en caso de que los pacientes tuvieran una respuesta inadecuada ($<20\%$ de mejora en el conteo de articulaciones sensibles o inflamadas) durante dos visitas consecutivas, o luego de la semana 16. En el grupo sarilumab se permitió, a la semana 16, que los pacientes que no lograban $\geq 20\%$ de mejoría en el recuento de articulaciones sensibles y dolorosas, se les agregara la administración semanal de adalimumab o placebo. El ensayo no estableció ninguna limitación en cuanto al resto de los fármacos que podían recibir los pacientes.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Cambio desde el basal de la escala DAS28-ESR; remisión de la escala DAS28-ESR ($<2,6$); <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i> (HAQ-DI); respuesta ACR 20% (ACR20), 50% (ACR50) y 70% (ACR70); <i>Medical Outcomes Short Form 36 Health Survey</i> (V.2) (SF-36) resumen de la escala componentes físico (<i>physical component summary</i> - PCS) y la escala del componente mental (<i>mental component summary</i> - MCS); <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> (FACIT-F); <i>Clinical Disease Activity Index</i> (CDAI); efectos adversos; entre otros.
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	El estudio MONARCH fue financiado por la industria farmacéutica: Sanofi Genzyme y Regeneron Pharmaceuticals.

Resumen de resultados

Tabla N° 6. Resumen de evidencia del efecto de Sarilumab en comparación a mejor tratamiento estándar (por ej. adalimumab), agregado a FAMEs en personas con artritis reumatoide.

Sarilumab para artritis reumatoide						
Pacientes	Artritis reumatoide con respuesta inadecuada o insuficientes a FAMEs					
Intervención	Sarilumab, agregado a FAME					
Comparación	Mejor tratamiento estándar (adalimumab), agregado a FAME					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON adalimumab	CON sarilumab	Diferencia (IC 95%)		
ACR50** A las 24 semanas	RR 1,54 (1,17 a 2,02) (1 ensayo/ 369 pacientes) (46)	297 por 1000	458 por 1000	161 más (ME: 51 a 303 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Sarilumab podría aumentar el número de pacientes que consiguen ACR50, pero la certeza de la evidencia es baja.
ACR20** A las 24 semanas	RR 1,23 (1,06 a 1,43) (1 ensayo/ 369 pacientes) (46)	584 por 1000	718 por 1000	134 más (ME: 35 a 251 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Sarilumab podría aumentar el número de pacientes que consiguen ACR20, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos severos *** A las 24 semanas	RR 0,75 (0,32 a 1,74) (1 ensayo/ 368 pacientes) (46)	65 por 1000	49 por 1000	16 menos (ME: 44 menos a 48 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Sarilumab no se asocia a más efectos adversos severos que adalimumab
ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%). RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante). *Los riesgos CON adalimumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON sarilumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ** Los desenlaces ACR miden la mejoría en inflamación o dolor de las articulaciones en la menos 3 de los siguientes parámetros: evaluación del paciente, evaluación del clínico, escala de dolor, cuestionario de discapacidad/funcionalidad y parámetros inflamatorios (VHS o PCR). El ACR50 corresponde a los pacientes que mejoran en un 50% entre el basal y la medición. 						

*** Se definieron según Medical Dictionary for Regulatory Activities. Éstos incluyen efectos adversos que pongan en riesgo la vida del paciente u obliguen a su discontinuación. Entre los principales destacan infecciones severas (como bursitis, mastitis, infección respiratoria baja), y una muerte en el grupo sarilumab, esclerosis múltiple, neuropatía, entre otros.

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que se trata de un único ensayo, en el que además el margen de error incluye la posibilidad de un efecto de menor magnitud, que podría incidir en la toma de decisiones.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por considerarse indirecta, ya que el ensayo MONARCH no corresponde exactamente a la pregunta solicitada. Por una parte, aproximadamente la mitad son pacientes que no toleraron el metotrexato (por lo tanto no corresponden a pacientes con respuesta inadecuada o insuficiente) y por otra parte, a los pacientes con respuesta inadecuada o insuficiente se les reemplazó el metotrexato por el biológico, en vez de adicionarlo.

Consideraciones adicionales

■ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Los resultados de este informe se aplican a pacientes con artritis reumatoide que no han respondido a metotrexato.
- Dado que el ensayo MONARCH no incluyó a pacientes con respuesta insuficiente a otros FAMEs diferentes a metotrexato, este informe se debe extrapolar con precaución a estos casos.
- No se incluyó en el ensayo MONARCH a pacientes con mala respuesta a fármacos biológicos, por lo que este informe debe ser extrapolado con precaución a estos casos.
- El presente informe solo aplica a la comparación con adalimumab. No es adecuado asumir que este efecto se extiende a la comparación con otros FAMEs o con otros tratamientos cubiertos por la Ley 20.850 (abatacept, etanercept y rituximab), aunque en ausencia de evidencia directa, constituye una buena indicación de lo que podría ocurrir en dichas comparaciones.
- Aproximadamente la mitad de los pacientes en el ensayo MONARCH corresponden a la población de respuesta inadecuada o insuficiente. En estos casos, la mantención del metotrexato podría corresponder a una alternativa terapéutica más apropiada que el cambio por un FAME biológico. En el presente informe se consideró esto como una razón por la cual la evidencia es indirecta a la pregunta solicitada y, por consiguiente, se disminuyó la certeza de la evidencia en la tabla de resumen de resultados.

■ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Se han seleccionado los desenlaces críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen, o a sugerencia del MINSAL o los expertos designados por ellos.

Existe discrepancia entre los desenlaces seleccionados como críticos para la toma de decisión para este resumen y el desenlace primario definido por los autores del ensayo MONARCH, ya que este consideró el DAS-28-ESR como desenlace primario. Sin

embargo, esta diferencia no debiera llevar a una interpretación diferente de las conclusiones de este informe.

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe coinciden con las de las revisiones sistemáticas identificadas, en particular con aquellas que incluyen el ensayo MONARCH (47–49). Sin embargo, este informe llega a conclusiones parcialmente coincidentes con una de estas revisiones, la cual realiza comparaciones múltiples mediante la técnica de metaanálisis en red (49), ya que esta, si bien concluye que sarilumab es una buena alternativa para el tratamiento de pacientes que no responden a FAMES convencionales, plantea que podría no ser la mejor opción dentro de los inhibidores de IL-6.

Tocilizumab

Pregunta: En pacientes con artritis reumatoide activa, moderada o grave, con respuesta inadecuada o insuficiente a FARMES sintéticos convencionales ¿se debe usar tocilizumab + FARME (metotrexato, leflunomida o sulfasalazina) en comparación al mejor tratamiento disponible (por ejemplo, adalimumab) + FARME (metotrexato, leflunomida o sulfasalazina).

Población: artritis reumatoide activa, moderada o grave, con respuesta inadecuada o insuficiente a FARMES sintéticos convencionales.

Intervención: Tocilizumab + FARME (metotrexato, leflunomida o sulfasalazina).

Comparación: Mejor tratamiento disponible (por ejemplo, adalimumab) + FARME (metotrexato, leflunomida o sulfasalazina).

Desenlaces (*outcomes*): ACR-50, ACR-20, efectos adversos severos.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un ensayo clínico pertinente para responder la pregunta (51).

Tabla 7. Características de la evidencia seleccionada.

Características de la evidencia seleccionada	
Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 43 revisiones sistemáticas (5-47) que incluyen 22 ensayos aleatorizados, de los cuales sólo uno incluye la comparación de interés, el ensayo ADACTA (74). Mediante la búsqueda adicional se identificó un reporte adicional de este ensayo (51).
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Criterios de inclusión Adultos mayores de 18 años, con artritis reumatoide de más de 6 meses de duración. Los pacientes debían estar tomando metotrexato o haberlo utilizado previamente, ser intolerantes a metotrexato, o candidatos no apropiados para utilizarlo de acuerdo al juicio del investigador. Los pacientes con uso previo FARMes biológicos fueron excluidos. Características basales - Edad 54 años - 81% sexo femenino - Duración de la artritis reumatoide de 6,8 años - Positividad para factor reumatoideo 74% - Positividad para anticuerpos anti-CCP 75% - DAS28 de 6,7 - Uso previo de FARMes diferentes a metotrexato 2% - 62% de los pacientes suspendieron el metotrexato en los últimos dos meses previos al inicio del estudio.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	La intervención fue tocilizumab 8 mg por kilogramo de peso corporal, por vía endovenosa, cada 4 semanas. La comparación fue adalimumab subcutáneo 40 mg semana por medio. Los pacientes recibieron doble placebo (<i>double-dummy</i>) idéntico a cada una de las intervenciones. El tratamiento se administró por 24 semanas. Es importante destacar que en este ensayo el metotrexato fue suspendido en todos los pacientes, es decir, se evalúa la monoterapia con tocilizumab o adalimumab, y no la adición de estos a metotrexato.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Desenlace primario <i>Disease Activity Score - erythrocyte sedimentation rate</i> (DAS28-ESR). Otros desenlaces Respuesta ACR 20% (ACR20), ACR 50% (ACR50) y ACR 70% (ACR70); DAS28-CRP; buena/moderada respuesta EULAR.
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	F Hoffmann-La Roche.

Tabla N° 8. Resumen de evidencia del efecto de tocilizumab agregado a FARME más placebo en comparación a adalimumab más placebo.

Tocilizumab para artritis reumatoide						
Pacientes	Artritis reumatoide con respuesta inadecuada o insuficiente a FARMES					
Intervención	Tocilizumab + placebo					
Comparación	Adalimumab + placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON adalimumab	CON tocilizumab	Diferencia (IC 95%)		
ACR50** A los 6 meses	RR 1,70 (1,26 a 2,29) (1 ensayo/325 pacientes) (74)	278 por 1000	472 por 1000	194 más (ME: 72 a 358 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Tocilizumab probablemente aumenta el número de pacientes que consiguen ACR50 en comparación con adalimumab.
ACR20** A los 6 meses	RR 1,32 (1,09 a 1,61) (1 ensayo/326 pacientes) (74)	491 por 1000	648 por 1000	157 más (ME: 44 a 299 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Tocilizumab probablemente aumenta el número de pacientes que consiguen ACR20 en comparación con adalimumab.
Efectos adversos severos *** A los 6 meses	RR 0,84 (0,45 a 1,58) (1 ensayo/324 pacientes) (74)	117 por 1000	99 por 1000	18 menos (ME: 65 menos a 68 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Podrían no existir diferencias, o éstas ser mínimas, entre tocilizumab y adalimumab en cuanto a efectos adversos severos, pero la certeza de la evidencia es baja.
ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%). RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante). *Los riesgos CON adalimumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON tocilizumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ** Los desenlaces ACR miden la mejoría en inflamación o dolor de las articulaciones en la menos 3 de los siguientes parámetros: evaluación del paciente, evaluación del clínico, escala de dolor, cuestionario de discapacidad/funcionalidad y parámetros inflamatorios (VHS o PCR). Por ejemplo, el ACR50 corresponde a los pacientes que mejoran en un 50% entre el basal y la medición. *** Ningún tipo de efecto adverso severo en particular da cuenta estadísticamente de esta diferencia, pero los efectos severos más importantes fueron infecciones, sin ninguna localización en particular. ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta, ya que el ensayo no evaluó la adición de los fármacos a metotrexato, sino que este fue suspendido, para continuar con monoterapia con alguno de los fármacos en estudio. ² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de que no existan diferencias, o incluso que estas favorezcan a cualquiera de las intervenciones.						

Otras consideraciones para la toma de decisión

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Los resultados de este resumen se aplican a pacientes con artritis reumatoide que no han respondido a metotrexato. Sin embargo, es importante destacar que el ensayo ADACTA constituye evidencia indirecta para este grupo, ya que evaluó a pacientes intolerantes a metotrexato, o candidatos no apropiados para utilizarlo de acuerdo al juicio del investigador. A su vez, no evaluó la adición de tocilizumab a la terapia basal con metotrexato, sino la monoterapia con este fármaco.

El presente informe solo aplica a la comparación con adalimumab. No es adecuado asumir que este efecto se extiende a la comparación con otros FARMES o con otros tratamientos cubiertos por la Ley 20.850 (abatacept, etanercept y rituximab), aunque en ausencia de evidencia directa, constituye una buena indicación de lo que podría ocurrir en dichas comparaciones.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Se han seleccionado los desenlaces críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen, o a sugerencia del MINSAL o los expertos designados por este. Existe concordancia parcial entre los desenlaces seleccionados como críticos para la toma de decisión para este resumen y el desenlace definido por los autores del ensayo, ya que el desenlace primario en el ensayo ADACTA fue DAS28-ESR, sin embargo, la respuesta ACR 20 y 50 se reportó adecuadamente.

El tiempo de seguimiento reportado (6 meses) corresponde al reportado en el ensayo, pero coincide con la selección realizada por los autores de este informe.

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe son concordantes con todas las revisiones sistemáticas identificadas que incluyen el ensayo ADACTA, en cuanto a que tocilizumab es una alternativa efectiva para pacientes con respuesta parcial a metotrexato (19,33,41,49,61), y también coincide con algunas revisiones que plantean que podría ser superior a otros inhibidores de IL-6 (19,49) o el tratamiento con anti-TNF (19,41).

10.B. Seguridad de los tratamientos

Baricitinib

Tabla 9. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superiora	Herpes zóster Herpes simple ^b Gastroenteritis Infecciones del tracto urinario	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 ⁹ células/l ^c	Neutropenia 10 ⁹ células/l ^c
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^c		Hipertrigliceridemia ^c
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de ALT ≥3 x LSN ^c	Aumento de ALT ≥3 x LSN ^c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Acné
Exploraciones complementarias			Aumento de peso Aumento de creatina fosfoquinasa >5 x LSN ^c

^a Término combinado (sinusitis aguda, epiglotitis, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior).

^b Término combinado (eccema herpético, herpes simple, herpes simple oftálmico, herpes oral).

^c Incluye cambios detectados durante las pruebas analíticas.

Frecuencia estimada, Muy frecuente (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

En el ISP no existen notificaciones RAM para Baricitinib.

Certolizumab pegol

Tabla 10. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones víricas (incluyendo herpes zoster, papilomavirus e influenza).
	Poco frecuentes	Sepsis (incluyendo fallo multiorgánico, shock séptico), tuberculosis (enfermedad miliar, diseminada y extrapulmonar), infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuente	Neoplasias del sistema linfático y sangre (incluyendo linfoma y leucemia), tumores sólidos, cánceres de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplasia oral, nevus melanocítico), tumores benignos y quistes (incluyendo papiloma cutáneo)
	Rara	Tumores gastrointestinales, melanoma
	No conocida	Carcinoma de células de Merkel*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)
	Poco frecuente	Anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, trombocitosis
	Rara	Pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de los glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), reacciones alérgicas, autoanticuerpos positivos
	Rara	Edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso), empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis**
Trastornos endocrinos	Rara	Trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Rara	hemosiderosis
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Ansiedad y cambios de humor (incluyendo los síntomas asociados)
	Rara	Intento de suicidio, delirio, trastorno mental
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolores de cabeza (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco frecuente	Neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Rara	Crisis, neuritis de pares craneales, alteración de la coordinación o del equilibrio

	No conocida	Esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	Poco frecuente	Trastornos visuales (incluyendo visión reducida), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Tinnitus, vértigo
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardíaca), trastornos isquémicos de las arterias coronarias, arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones.
	Rara	Pericarditis, bloqueo auriculoventricular
Trastornos vasculares	Frecuente	hipertensión
	Poco frecuente	Hemorragia o sangrado (cualquier localización), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar), síncope, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Rara	Accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Asma y síntomas relacionados, derrame pleural y sus síntomas, congestión e inflamación del tracto respiratorio, tos
	Rara	Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Nausea
	Poco frecuente	Ascitis, úlcera y perforación gastrointestinal, inflamación del tracto gastrointestinal (cualquier localización), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, sequedad orofaríngea
	Rara	Odinofagia, hipermotilidad
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatitis (incluyendo aumento de las enzimas hepáticas)
	Poco frecuente	Hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, aumento de la bilirrubina sanguínea
	Rara	Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	exantema
	Poco frecuente	Alopecia, nuevo episodio o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y trastornos relacionados, dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras cutáneas, fotosensibilidad, acné, pigmentación de la piel, sequedad de la piel, trastornos de las uñas y de los lechos ungueales

	Rara	Exfoliación y descamación de la piel, trastornos vesiculares, trastornos en la textura del pelo, síndrome de Stevens-Johnson**, eritema multiforme**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Trastornos musculares, aumento de la creatinfosfoquinasa sanguínea
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Insuficiencia renal, sangre en orina, síntomas uretrales y de la vejiga
	Rara	Nefropatía (incluyendo nefritis)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Trastornos hemorrágicos uterinos y del ciclo menstrual (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama
	Rara	Disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuente	Pirexia, dolor (cualquier localización), astenia, prurito (cualquier localización), reacciones en el lugar de la inyección
	Poco frecuente	Escalofríos, enfermedad de tipo gripal, percepción de la temperatura alterada, sudores nocturnos, rubor
	Rara	Fístula (cualquier localización)
Exploraciones complementarios	Poco frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina sangre
	Rara	Aumento del ácido úrico sanguíneo
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuente	Lesiones en la piel, problemas de cicatrización

* Estos acontecimientos se han relacionado con la clase de antagonistas-TNF, pero no se conoce la incidencia con certolizumab pegol.

** Estos acontecimientos se han relacionado con la clase de antagonistas-TNF.

Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

El ISP notifica que 19 reacciones adversas a certolizumab pegol entre enero de 2016 y junio de 2017, de las cuales 1 es calificada como seria (esofagospasmo). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

Sarilumab**Tabla 11. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
		Infección del tracto urinario
		Nasofaringitis
		Herpes oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia
	Frecuentes	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipercolesterolemia
		Hipertrigliceridemia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Transaminasas elevadas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Eritema en el lugar de la inyección
		Prurito en el lugar de la inyección

Las categorías de frecuencias de las reacciones adversas, detalladas a continuación, se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

En el ISP no existen notificaciones RAM para Sarilumab.

Tocilizumab**Tabla 12. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA**

Sistema de clasificación de órganos [A1]	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema periférico, Reacciones de hipersensibilidad, Reacciones en el lugar de la inyección	

Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster	Diverticulitis
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos	
Trastornos renales			Nefrolitiasis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Disnea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria	
Trastornos vasculares		Hipertensión	

* Incluida las elevaciones obtenidas como parte de la monitorización de rutina del laboratorio

En el ISP existen 199 notificaciones RAM para Tocilizumab, de las cuales 19 son calificadas como serias. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizó económicamente baricitinib, certolizumab pegol, sarilumab y tocilizumab para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Se incluyen sólo los estudios que tienen como comparador a alguno de los medicamentos que actualmente se encuentran cubiertos por Ley N° 20.850: abatacept, adalimumab, etanercept y rituximab.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

En el caso de baricitinib, certolizumab pegol, sarilumab y tocilizumab se realiza una búsqueda de evidencia de evaluaciones económicas. Se identificaron 13 estudios que reportaban la costo-efectividad de estos medicamentos en comparación con los actualmente cubiertos en Ley 20.850.

Para baricitinib se encuentra sólo un estudio en que se compara a baricitinib versus adalimumab en personas con Artritis reumatoide moderada a severa que no responden a tratamiento convencional (75). De acuerdo a este estudio realizado en Estados Unidos, baricitinib no se mostraría costo efectivo respecto a adalimumab.

En el caso de certolizumab pegol, se encontraron 7 estudios relevantes (76–81). Los comparadores son abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, tofacitinib y tocilizumab. Los resultados de costo efectividad resultan heterogéneos entre estudios. Al respecto, se puede afirmar que certolizumab pegol resulta ser costo efectivo en estudios cuyo financiador es el laboratorio productor.

Por su parte, para sarilumab se encuentran 2 estudios que utilizan como comparador a adalimumab en pacientes con Artritis Reumatoide moderada a severa que no responden a tratamiento convencional (75,82). En ambos estudios, sarilumab domina en términos de costo efectividad (menos costoso y más efectivo) a adalimumab.

Finalmente, para Tocilizumab se encuentran 4 estudios los cuales coinciden en determinar que tocilizumab resulta ser costo efectivo respecto a otros medicamentos biológicos para pacientes con artritis reumatoide moderada a severa que no responden a FAMEs (83–86). Cabe mencionar que la mayor parte de estos estudios son financiados por el laboratorio que produce el medicamento.

Los resultados de la literatura encontrada para baricitinib, certolizumab, sarilumab y tocilizumab son presentadas en las Tablas 13.

Tabla 13. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

Autor (Año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
BARICITINIB											
ICER (2017)	Estados Unidos, dólares	Pacientes con artritis reumatoide de moderada a severa que no responden a tratamiento convencional	Baricitinib vs Adalimumab	Tercer Pagador	Expectativa de vida del paciente	El costo de Baricitinib agregado a FAME es de US\$ 577.305, mientras que el costo de Adalimumab es US\$ 504.058	El RCEI de Baricitinib es de US\$ 547.160 por QALY al compararse con Adalimumab		No reportado	US\$ 100.000/QALY	Baricitinib no se mostraría costo efectivo al ser comparado con Adalimumab
CERTOLIZUMAB PEGOL											
Soini (2017)	Finlandia (miles de euros)	Pacientes con Artritis Reumatoide moderado a severo	Certolizumab Tratamiento combinado (FAME, abatacept, etanercept, golimumab, tolicizumab e infliximab	Social	4 años	El costo promedio anual del tratamiento combinado es 31.035 euros y el costo de Certolizumab es 29.623 euros	Certolizumab domina al tratamiento combinado actualmente en uso.	Certolizumab tienen una probabilidad de 91-97% de ser considerado costo efectivo	Autores son empleados de UCB Pharma	30.000 euros por QALY ganado	Se estima que Certolizumab es más costo efectivo que el mix en uso con y sin acuerdos de riesgo compartido.
Tzanetakos (2017)	Grecia (Euros)	Pacientes con Artritis Reumatoide moderado a severo que no responden a tratamiento convencional	Certolizumab + metotrexato versus etanercept, adalimumab y golimumab	Tercer pagador	Expectativa de vida	Los costos directos descontados de Certolizumab + MTX son 105.041 euros, de 105.273 para golimumab, de 106.006 para adalimumab y de 104.939 para etanercept.	Certolizumab es dominante al ser comparado con Golimumab o Adalimumab. Por otro lado, el RCEI de Certolizumab al ser comparado con Etanercept es de 3.177 euros por QALY ganado.	Certolizumab es costo efectivo con una probabilidad de 71,6%, 97,9% y 99.2% al ser comparado con etanercept, golimumab y adalimumab	Financiado por UCB Pharma	34.000 euros por QALY ganado	Certolizumab muestra ser costo efectivo al compararse con etanercept y una opción dominante en relación a Adalimumab y Golimumab
Claxton (2016)	Estados Unidos	Pacientes con artritis	Certolizumab Tofacitinib	Tercer Pagador	2 años	El menor costo por mes por		Tofacitinib demuestra	Financiado por Pfizer.		Tofacitinib resultar ser la

Autor (Año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
	(dólares)	reumatoide moderada a severa intolerantes o que no responden a metotrexato	Adalimumab Etanercept			pacientes es Tofacitinib con US \$5,53, comparado con US\$ 6,49 de adalimumab, 6,43 de etanercept, 5,95 certolizumab y 5,89 tocilizumab.		ser costo ahorrante incluso en los escenarios menos optimistas.			opción con menor costo de tratamiento, tanto en monoterapia como en combinación.
Bartticciotto (2016)	Italia (US dólares)	Pacientes con artritis reumatoide moderada a severa intolerantes o que no responden a metotrexato	Tocilizumab Adalimumab Etanercept Certolizumab	Sistema nacional de salud	6 meses	El costo de 6 meses de tratamiento es de 5.983 euros con Certolizumab, Tocilizumab iv 6.790 euros, Etanercept 6.301 euros y Adalimumab 6.598 euros.	Tocilizumab tiene el menor costo por número de pacientes que se necesita tratar.	Análisis de sensibilidad confirmo resultados de caso base.	Financiado por Roche Spa		Tocilizumab es una opción costo efectiva comparado con otros Anti-Tnf
Hidalgo (2015)	España (euros)	Pacientes con artritis reumatoide moderada a severa	Certolizumab pegol Adalimumab Etanercept Infliximab	Tercer pagador	Expectativa de vida	El costo promedio del uso de por vida de certolizumab pegol, etanercept, adalimumab e infliximab en combinación con metotrexato es de 140.971, 141.197, 139.148, 164.741, 136.961	Certolizumab pegol domina a adalimumab (semanal), etanercept, infliximab (5mg). Y es más costo efectivo que adalimumab cada 2 semanas e infliximab (3mg) con un RCEI de 12.346/QALY	Análisis de sensibilidad muestran que resultados de caso base son robustos.	Financiado por UCB Pharma	30.000 euros	Certolizumab pegol es la alternativa más costo efectiva en comparación con otros anti tnf disponibles en España

Autor (Año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
						y 152.561 euros.	15.414/QALY, respectivamente.				
Pichardo-Piña (2015)	México (pesos)	Pacientes con Artritis Reumatoide	Adalimumab Etanercept Abatacept Infliximab Tocilizumab Certolizumab pegol Golimumab	Sistema de salud mexicano	5 años	El costo total descontado de adalimumab en 5 años es \$ 1,030,807.61 (seguido por abatacept - \$1.032.233- y certolizumab - \$1,093,401.30-)	Costo minimización		No reporta		Adalimumab incurre en menores costos comparado con etanercept, abatacept, infliximab, tocilizumab, certolizumab pegol y golimumab en el tratamiento de artritis reumatoide
SARILUMAB											
ICER (2017)	Estados Unidos, dólares	Pacientes con artritis reumatoide de moderada a severa que no responden a tratamiento convencional	Adalimumab Sarilumab	Tercer Pagador	Expectativa de vida del paciente	El costo de Sarilumab agregado a FAME es de US\$ 413.891, mientras que el costo de Adalimumab es US\$ 504.058	Sarilumab en combinación resulta ser menos costoso y más efectivo que Adalimumab		No reportado	US\$ 100.000/QALY	Sarilumab domina en términos de costo efectividad a Adalimumab
Fournier (2017)	Europa, Israel, Estados Unidos, Sudáfrica y Corea del Sur (dólares)	Pacientes con artritis reumatoide intolerantes o que no responden a tratamiento con metotrexato	Sarilumab Adalimumab	Sistema de salud	24 semanas	El costo de 24 semanas de tratamiento es de US\$ 18.000 para Sarilumab y de US\$ 26.647 para Adalimumab	Dados los mayores niveles de respuesta de Sarilumab en ACR20, ACR50 y EUSLAR DAS28 en comparación con Adalimumab y su menor costo, Sarilumab	Los resultados son robustos después de realizar análisis de sensibilidad	Autores señalan pertenecer a Sanofi.		Sarilumab domina a Adalimumab en términos de costo efectividad

Autor (Año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
							domina Adalimumab.				
TOCILIZUMAB											
Sarabia et al 2013	España Euros 2012	Pacientes con AR intolerantes o con respuesta inadecuada a metotrexato	Tocilizumab vs adalimumab	Social	24 semanas	El costo de cada remisión clínica (DAS28 < 2,6) fue de 13.204 euros y 54.352 euros con tocilizumab y adalimumab, respectivamente.	Tocilizumab domina en términos de costo efectividad a adalimumab	En todos los escenarios de sensibilidad tocilizumab resultó ser más costo efectivo que adalimumab	No se reporta	50.000 euros	Tocilizumab es una estrategia costo eficiente frente a adalimumab para el tratamiento de los pacientes con AR que no toleran el MTX o en los que la respuesta a este fármaco es inadecuada.
Sioni et al (2012)	Finlandia Euro 2010	Pacientes con AR moderada a severa intolerantes o con respuesta inadecuada FAMEs	Tocilizumab + MTX, Adalimumab + MTX, Etanercept + MTX –vs- MTX solo	Tercer pagador	Vida del paciente	El costo de MTX solo es de 96.753 euros y el de Tocilizumab +MTX es de 168.318 euros.	La razón de costo utilidad de Tocilizumab +MTX versus MTX 17.057 euros.	De análisis de sensibilidad probabilístico se concluye Tocilizumab tienen entre 60–93% de ser considerado costo efectivo versus MTX con un umbral de 20.00 euros	Se menciona que estudio fue patrocinado Roche Oy, Espoo, Finland	Se menciona que disponibilidad a pagar estaría entre 20.000 y 25.000 euros.	Tocilizumab + MTX es una alternativa potencialmente costo-efectivo para el tratamiento de AR moderada a severa
Tanaka et al (2015)	Japón USD 2010	Pacientes con AR activa que no han respondido a 1	Tocilizumab vs MTX	Social.	Vida del paciente	Tocilizumab US\$ 353.307 Methotrexate US\$ 233.307	\$49,359/QALY	La probabilidad de que tocilizumab resulte ser	Estudio financiado por Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.	US\$/QALY 50.000	Tocilizumab se muestra costo efectivo en relación a MTX solo para el

Autor (Año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
		ó más tratamientos convencionales y que iniciaron con tocilizumab						costo efectivo es de 62% de acuerdo a análisis de sensibilidad probabilístico.			umbral de 50.000 USD.
Carlson J. (2015)	EEUU; Dólar, 2013	Pacientes con AR activa que no han respondido a MTX	TCZ vs ADA ambos en monoterapia	Tercer pagador	Vida del paciente	Tocilizumab \$178.643 adalimumab \$170.111	36.944 \$/QALY para tocilizumab comparado con adalimumab	La probabilidad de que	Genentech (Roche)	US\$ 40.000 por QALY	Tocilizumab se muestra como una alternativa potencialmente costo efectiva frente adalimumab

MTX: Metotrexato

Fuente: Elaboración propia en base (75) (80,87–91).

Recomendaciones de otras agencias

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son:

Baricitinib

NICE (Reino Unido)⁵.

- Baricitinib, en combinación con metotrexato, se recomienda como una opción para tratar la artritis reumatoide en adultos que han respondido inadecuadamente o no puede tolerar terapia convencional con combinación de FAMES, si:
 - La actividad de la enfermedad es grave.
 - La compañía provee descuento de precio en el contexto de un acuerdo de esquema de acceso a pacientes.
- Baricitinib, en combinación con metotrexato, se recomienda como una opción para tratar la artritis reumatoide en adultos que han respondido inadecuadamente o no toleran otro FAME, incluyendo al menos un biológico si:
 - La actividad de la enfermedad es grave.
 - Rituximab no puede indicarse porque metotrexato está contraindicado o no es tolerado.
 - La compañía provee descuento de precio en el contexto de un acuerdo de esquema de acceso a pacientes.
- Baricitinib en monoterapia cuando pacientes no pueden tomar metotrexato por estar contraindicado y:
 - La actividad de la enfermedad es grave.
 - La compañía provee descuento de precio en el contexto de un acuerdo de esquema de acceso a pacientes.

CADTH (Canadá). No se encuentra recomendación de Baricitinib para Artritis Reumatoide. Se señala que informe está pendiente.

PBAC (Australia). Baricitinib no se encuentra recomendado para pacientes con Artritis reumatoide. El PBAC decidió posponer decisión en espera de información adicional sobre seguridad, en particular, eventos adversos de este medicamento⁶.

ANVISA (Brasil). No se encuentra recomendación para Baricitinib en Brasil.

Fondo Nacional de Recursos (Uruguay). Baricitinib no se encuentra cubierto para Artritis Reumatoide en el FNR.

IETS (Colombia). No se encuentra recomendación para Baricitinib.

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/chapter/1-Recommendations>

⁶ https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:21MBVmQ6m_kJ:https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/baricitinib-psd-november-2017.docx+&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=cl

Certolizumab pegol

NICE (Reino Unido).

- Certolizumab pegol, en combinación con metotrexato, se recomienda como una opción para tratar la artritis reumatoide activa en adultos cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente o no puede tolerar otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) incluyendo al menos 1 Anti-TNF solo si:
 - La actividad de la enfermedad es grave.
 - Rituximab está contraindicado o no es tolerado.
 - La compañía provee un descuento de precio en el contexto de un acuerdo de esquema de acceso a pacientes.
- Certolizumab pegol, como monoterapia, se recomienda como una opción para tratar la artritis reumatoide activa en adultos cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente o no puede tolerar otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) incluyendo al menos 1 Anti-TNF solo si:
 - La actividad de la enfermedad es grave.
 - Rituximab no puede indicarse porque metotrexato está contraindicado o no es tolerado.
 - La compañía provee un descuento de precio en el contexto de un acuerdo de esquema de acceso a pacientes.

CADTH (Canadá). El comité consideró en el 2009 que Certolizumab pegol no sea listado para la indicación de artritis reumatoide debido que considera que calidad de ensayos clínicos es baja y a que existen otras alternativas terapéuticas para esta condición de salud⁷.

PBAC (Australia). Se encuentra recomendado para pacientes con Artritis reumatoide en combinación con metotrexato o monoterapia cuando existe contraindicación o intolerancia a metotrexato⁸.

ANVISA (Brasil). Se recomienda la incorporación de certolizumab pegol para el tratamiento de pacientes con Artritis Reumatoide⁹.

Fondo Nacional de Recursos (Uruguay). Certolizumab pegol no se encuentra cubierto para Artritis Reumatoide en el FNR.

IETS (Colombia). No se encuentra recomendación para Certolizumab pegol para Artritis Reumatoide.

⁷ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Cimzia_May-28-2010.pdf

⁸ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/Certolizumab.pdf>;

⁹ <http://www.scielo.br/pdf/bjps/v53n2/2175-9790-bjps-53-02-e16073.pdf>

Sarilumab

NICE (Reino Unido)¹⁰.

- Sarilumab, en combinación con metotrexato, se recomienda como una opción para tratar la artritis reumatoide en adultos que han respondido inadecuadamente o no puede tolerar terapia convencional con combinación de FAMEs, si:
 - La actividad de la enfermedad es grave.
 - La compañía provee descuento de precio en el contexto de un acuerdo de esquema de acceso a pacientes.
- Sarilumab, en combinación con metotrexato, se recomienda como una opción para tratar la artritis reumatoide en adultos que han respondido inadecuadamente o no toleran otro FAME, incluyendo al menos un biológico si:
 - La actividad de la enfermedad es grave.
 - Rituximab no puede indicarse porque metotrexato está contraindicado o no es tolerado.
 - La compañía provee descuento de precio en el contexto de un acuerdo de esquema de acceso a pacientes.
- Sarilumab en monoterapia cuando pacientes no responden adecuadamente a rituximab y a al menos un FAME biológico por estar contraindicado y:
 - La actividad de la enfermedad es grave.
 - La compañía provee descuento de precio en el contexto de un acuerdo de esquema de acceso a pacientes.

CADTH (Canadá)¹¹. El comité recomienda el reembolso de Sarilumab para el tratamiento de artritis reumatoide moderada a grave que tiene una inadecuada respuesta o intolerancia a uno o más FAME (biológico o no), en monoterapia o en combinación con metotrexato u otro FAME no biológico, si se cumplen las siguientes condiciones:

- Tienen un reembolso similar a otros biológicos para el tratamiento de artritis reumatoide activa de moderada a severa.
- El costo de tratamiento con sarilumab no excede el costo de tratamiento de la alternativa biológica menos costosa.

PBAC (Australia). No se encuentra información de recomendación para Sarilumab en Australia.

ANVISA (Brasil). No se encuentra información de recomendación para Sarilumab en Brasil.

Fondo Nacional de Recursos (Uruguay). No se encuentra información de recomendación para Sarilumab en Uruguay.

IETS (Colombia). No se encuentra información de recomendación para Sarilumab en Colombia.

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta485/chapter/1-Recommendations>

¹¹ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0503_complete_Kevzara-Apr-20-17.pdf

Tocilizumab

NICE (Reino Unido)

- Tocilizumab, en combinación con metotrexato, se recomienda como una opción para tratar la artritis reumatoide activa en adultos solo si¹²:
 - La actividad de la enfermedad es grave.
 - Se provee un descuento de precio en el contexto de esquema de acceso a pacientes.

CADTH (Canadá). En Canadá se recomendó listar para cobertura a tocilizumab para pacientes con AR moderada a severa quienes han tenido una respuesta inadecuada a uno o más FAMES.

PBAC (Australia). En Australia existe recomendación de cobertura para artritis reumatoide severa en pacientes que no toleran o fallan a FAMES.

ANVISA (Brasil). La recomendación preliminar es no favorable debido a la falta de evidencia confiable respecto a efectividad¹³.

Fondo Nacional de Recursos (Uruguay). Tocilizumab se encuentra con cobertura para Artritis Reumatoide.

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscaron acuerdos de riesgo compartido en los países que se referencian en la sección de recomendaciones de agencias internacionales, encontrándose lo siguiente:

En Reino Unido la recomendación de baricitinib, certolizumab pegol, sarilumab y tocilizumab se encuentra sujeta a un descuento de precio en el contexto de un acuerdo de acceso a pacientes. Adicionalmente, la continuación del tratamiento está asociada a una respuesta moderada usando la escala EULAR a los seis meses de iniciado tratamiento. Luego, se recomienda discontinuar tratamiento si la respuesta al tratamiento no se mantiene.

En España, específicamente en Barcelona, existe un acuerdo de riesgo compartido basado en resultados clínicos para continuar con el tratamiento en el caso de certolizumab para pacientes con Artritis Reumatoide.

Finalmente, las ofertas recibidas de laboratorios contemplan acuerdos de riesgo compartido para el medicamento certolizumab pegol.

¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375/chapter/1-Recommendations>

¹³ http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Tocilizumabe_AR_CP_14_2016.pdf

Precio máximo industrial

Para calcular el precio máximo industrial, se presenta el costo mínimo de adjudicación en 2017 para baricitinib (Olumiant®) comprimido de 2 mg o 4 mg, certolizumab pegol (Cimzia®) solución inyectable de 200 mg, sarilumab (Kevzara®) solución inyectable de 150 o 200 mg y tocilizumab (Actemra®) jeringa de 162 mg.

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD, usando el tipo de cambio promedio de 2017 (649.9 \$/dólar). Para certolizumab pegol se utilizó el promedio de Argentina, Colombia y México y para tocilizumab el promedio de Brasil, Colombia y Perú. En el caso de baricitinib comprimidos de 2 mg o 4 mg y sarilumab solución inyectable de 150 o 200 mg no se encontró precios en estos países.

Por último, el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizó la cotización recibida a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

Tabla 14. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados.

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Baricitinib 2 mg ó 4mg (comprimido)	S/I	S/I	\$16.232	\$16.232
Certolizumab pegol (jeringa 200 mg)	\$269.601	\$277.840	\$225.000	\$225.000
Sarilumab 150 ó 200 mg (jeringa prellenada)	S/I	S/I	\$231.317	\$231.317
Tocilizumab (jeringa 162 mg)	\$144.480	\$161.274	\$93.530	\$93.530

S/I: No se encontró información de precios. No se considera IVA ni comisión de CENABAST.

Costo por paciente**Baricitinib**

Se considera la posología recomendada por la EMA (4 mg una vez al día). No se encuentran precios en IMS, por lo que se utiliza el precio de lista reportado por laboratorio en oferta, que asciende a \$19.316 (IVA incluido) por comprimido de 2 mg o 4 mg. Se asume que el paciente se encuentra durante todo el año en tratamiento. De esta forma, el costo anual es de \$7.050.340 por paciente.

Certolizumab pegol

Se considera la posología recomendada por la EMA (400 mg en semana 0, 2 y 4 una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$351.487 (IVA incluido) por jeringa de 200 mg. Se asume que el paciente se encuentra durante todo el año en tratamiento. De esta forma, el costo anual es de \$10.193.123 por paciente.

Sarilumab

Se considera la posología recomendada por la EMA (200 mg cada 2 semanas). No se encuentran precios en IMS, por lo que se utiliza el precio de lista reportado por laboratorio en oferta, que asciende a \$275.267 (IVA incluido) por jeringa prellenada de 200 mg. Se asume que el paciente se encuentra durante todo el año en tratamiento. De esta forma, el costo anual es de \$7.156.942 por paciente.

Tocilizumab

Se considera la posología recomendada por la EMA (la posología recomendada es de 162 mg vía subcutánea una vez por semana). Se utiliza el precio de lista reportado por laboratorio en oferta, que asciende a \$179.097 (IVA incluido) por jeringa de 162 mg. Se asume que el paciente se encuentra durante todo el año en tratamiento. De esta forma, el costo anual es de \$9.313.096 por paciente.

Impacto presupuestario

Se supone que los nuevos pacientes que ingresarán a la garantía de Ley Ricarte Soto tendrán como alternativa a tratamientos actualmente cubiertos (abatacept, adalimumab, etanercept y rituximab) a baricitinib, certolizumab pegol, sarilumab y tocilizumab. Al respecto, se asume que los pacientes ya cubiertos por el fondo de la Ley Ricarte Soto seguirán en su tratamiento actual. Es decir, el impacto presupuestario sólo se realiza con pacientes que ingresarían a la garantía en los próximos años.

En concordancia con el número actual de beneficiarios para artritis reumatoide refractaria, se utiliza el supuesto de que la prevalencia de pacientes en Ley Ricarte Soto se alcanzará el año 2020. Dicho supuesto se realiza en el contexto del trabajo de análisis de sustentabilidad financiera en conjunto entre Ministerio de Salud y Ministerio de Hacienda (Dirección de Presupuestos). En otras palabras, dada la implementación de esta garantía se estima que en dicho año estarán cubiertos los pacientes prevalentes.

Se utiliza una estimación de prevalencia de 3.700 pacientes con artritis reumatoide refractarias a tratamiento habitual en nuestro país de acuerdo al estudio de verificación de costos GES. Además,

se utiliza una incidencia de 2 por 100.000 habitantes¹⁴ y que 7% de los pacientes con artritis reumatoide son refractarios a tratamiento habitual.

Otros supuestos relevantes de mencionar, es que se asume que un porcentaje de pacientes que continua en tratamiento año a año, para lo cual se utiliza la proporción de paciente que mantiene respuesta en la semana 52¹⁵.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1,06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. Además, se considera el acuerdo de riesgo compartido ofertado para certolizumab.

Con los anteriores supuestos, se estima que el primer año considerado para la proyección de impacto presupuestario existirían 793 pacientes nuevos con Artritis Reumatoide Refractarios candidatos a baricitinib, certolizumab pegol, sarilumab y tocilizumab o a medicamentos actualmente cubiertos.

Tabla 15. Ofertas recibidas por parte de laboratorios.

Tratamiento	Presentación	Precio ofertado ¹
Baricitinib	Comprimidos 2 mg o 4 mg	\$16.232
Certolizumab pegol	Jeringa 200 mg	\$225.000
Sarilumab	Jeringa 150 o 200 mg	\$231.317
Tocilizumab	Jeringa 162 mg SC	\$93.530

¹No incluye IVA y Comisión CENABAST

No se contempló que exista un diagnóstico que signifique una barrera de entrada a alguno de estos tratamientos, por lo que no se consideró en la estimación del impacto presupuestario. Se supone en dicha estimación que todos los pacientes flujo entran medicamentos que se están evaluando, esto para constatar si implica un ahorro su inclusión en comparación con el mix de medicamentos actuales con cobertura. Con esto, la proyección presupuestaria de estos tratamientos es la siguiente:

¹⁴ Cifras extraídas de Estudio de Carga de Enfermedad 2007 en Informe de Demanda de Estudio de Verificación de Costos GES 2015.

¹⁵ Estos porcentajes son extraídos para cada medicamento de Ficha Técnica de la European Medicines Agency.

Tabla 16. Proyección presupuestaria

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Mix actual (abatacept, adalimumab, etanercept y rituximab)	\$4.947	\$8.298	\$7.534	\$7.164	\$7.039
Abatacept	\$5.482	\$9.109	\$8.124	\$7.604	\$7.381
Adalimumab	\$4.998	\$8.202	\$7.173	\$6.638	\$6.408
Etanercept	\$4.198	\$7.564	\$7.649	\$7.791	\$7.978
Rituximab	\$5.092	\$7.785	\$6.088	\$5.340	\$5.066
Baricitinib	\$5.733	\$10.124	\$9.924	\$9.881	\$9.957
Certolizumab	\$4.736	\$7.304	\$5.933	\$5.406	\$5.191
Sarilumab	\$5.820	\$9.557	\$8.367	\$7.748	\$7.480
Tocilizumab	\$4.707	\$7.583	\$6.443	\$5.870	\$5.628

Millones de pesos chilenos

Se puede observar que la potencial inclusión de certolizumab pegol y tocilizumab generaría un ahorro potencial en gasto de pacientes que ingresarán a Ley Ricarte Soto en los próximos años en Artritis Reumatoide Refractaria en comparación con el mix actual de pacientes.

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Artritis Reumatoide

Garantía: Baricitinib, Certolizumab, Sarilumab

Tipo Garantía: Tratamiento

Vía de administración: Oral

Especificación:

- Baricitinib para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes con respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
- Certolizumab para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes con respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
- Sarilumab para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes con respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Población Bajo Control: A junio 2018 se encuentran en seguimiento 2743 beneficiarios de la ley 20.850.

Especialidades requeridas: Reumatólogo, Médico Internista, Radiólogo, Infectólogo.

Equipo Profesional de Apoyo: Enfermera, Químico Farmacéutico.

Exámenes Asociados: Radiografía, AcVIH , Ac VHB, Ac VHC, Anticore de Hepatitis B , Anticore de Hepatitis C, PPD o IGRA , RNM, HLAB 27, Análisis Líquido Sinovial , Biopsia de Líquido Sinovial, Cistografía.

Otros Requerimientos: Vacuna anti-neumocócica (Prevenar), vacuna Antiinfluenza.

Brechas:

- Oferta especialidad de Reumatología para diagnóstico y seguimiento
- Limitaciones en algunos exámenes como AcVIH, Anticore de Hepatitis B, Anticore de Hepatitis C, PPD o IGRA, Biopsia de Líquido Sinovial, Cistografía.

Estrategia para abordar esta brecha: fortalecer oferta de exámenes diagnóstico institucional y realizar convenio con privados.

Red Potencial de Atención: A la fecha se encuentra conformada y funcionando red ley 20.850 para esta patología con 42 establecimientos para etapa de confirmación y 51 establecimientos para

etapas de tratamiento y 51 establecimientos para seguimiento, distribuidos en el país de la siguiente manera:

RED PÚBLICA

Nombre Servicio de Salud	Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames (Iquique)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
ANTOFAGASTA	Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Dr. Carlos Cisternas (Calama)		APROBADO	APROBADO
ATACAMA	Hospital San José del Carmen (Copiapó)		APROBADO	APROBADO
Coquimbo	Hospital San Pablo (Coquimbo)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital San Juan de Dios (La Serena)		APROBADO	APROBADO
ACONCAGUA	Hospital San Juan de Dios (Los Andes)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
VALPARAISO SAN ANTONIO	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
VIÑA DEL MAR QUILLOTA	Hospital de Quillota	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO NORTE	Complejo Hospitalario San José (Santiago, Independencia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios (Santiago, Santiago)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Dr. Félix Bulnes Cerda (Santiago, Quinta Normal)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital de Melipilla	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Del Salvador (Santiago, Providencia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago, Santiago)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago, San Miguel)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO SURORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río (Santiago, Puente Alto)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Padre Alberto Hurtado (San Ramón)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Clínico Metropolitano La Florida Dra. Eloísa Díaz Inzunza	APROBADO	APROBADO	APROBADO
OHIGGINS	Hospital Regional de Rancagua	APROBADO	APROBADO	APROBADO
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
ÑUBLE	Hospital Clínico Herminia Martín (Chillán)		APROBADO	APROBADO
CONCEPCION	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
TALCAHUANO	Hospital Las Higueras (Talcahuano)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
BIOBIO	Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz (Los Ángeles)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
ARAUCANÍA NORTE	Hospital de Victoria		APROBADO	APROBADO

ARAUCANÍA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
OSORNO	Hospital Base San José (Osorno)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt	APROBADO	APROBADO	APROBADO
AYSÉN	Hospital Regional (Coihaique)		APROBADO	APROBADO
CHILLOÉ	Hospital de Ancud	APROBADO	APROBADO	APROBADO
CHILLOÉ	Hospital de Castro		APROBADO	APROBADO
MAGALLANES	Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Punta Arenas)	APROBADO	APROBADO	APROBADO

RED PRIVADA

Nombre Servicio de Salud/SEREMI	Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
SEREMI V	Clínica Ciudad del Mar		APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínica Santa María	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínica Avansalud	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínico Universidad Católica	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínica Las Condes	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínica UC San Carlos de Apoquindo	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínica Dávila	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínica Bicentenario	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Hospital Clínico Universidad de Chile	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI VI	FUSAT	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI VIII	Clínica Universitaria Concepción		APROBADO	APROBADO
SEREMI X	Clínica Universitaria Puerto Montt		APROBADO	

RED FFAA

Nombre Servicio de Salud/SEREMI	Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
FFAA	Hospital DIPRECA	APROBADO	APROBADO	APROBADO
FFAA	Hospital Carabineros	APROBADO	APROBADO	APROBADO
FFAA	Hospital Naval Almirante Nef	APROBADO	APROBADO	APROBADO
FFAA	Hospital Militar de Santiago	APROBADO		APROBADO
FFAA	FACH	APROBADO	APROBADO	APROBADO

Conclusión: Recomendación media alta para su implementación, Red de prestadores ya se encuentra implementada, aunque debe enfrentarse brecha para el diagnóstico y seguimiento por especialista reumatólogo en algunas regiones como Arica.

Mejorar la capacitación a médicos internistas para responder a la necesidad de seguimiento de esta patología.

Nombre Patología: Artritis reumatoide

Garantía: Tocilizumab

Tratamiento: subcutáneo

Población Bajo Control: A junio 2018 se encuentran en seguimiento 2743 beneficiarios de la ley 20.850.

Especialidades requeridas: Reumatología, Médico Internista, Radiólogo, Infectólogo

Equipo Profesional de Apoyo: Enfermera, Químico Farmacéutico

Exámenes Asociados: Radiografía , AcVIH , Ac VHB, Ac VHC, Anticore de Hepatitis B , Anticore de Hepatitis C, PPD o IGRA , RNM, HLAB 27, Análisis Líquido Sinovial, Cistografía.

Otros Requerimientos: Vacuna anti-neumocócica (Prevenar) , vacuna antiinfluenza.

Brechas:

- Oferta especialidad de Reumatología para Diagnostico y seguimiento
- Limitaciones en algunos exámenes como AcVIH, Anticore de Hepatitis B , Anticore de Hepatitis C, PPD o IGRA, Cistografía.
- Vacunación neumococica la cual no se encuentra en PNI.

Estrategia para abordar esta brecha:

- Fortalecer oferta de exámenes diagnóstico institucional y en la red privada.
- Facilitar acceso a vacunas

Red Potencial de Atención: A la fecha se encuentra conformada y funcionando red ley 20.850 para esta patología con 42 establecimientos para etapa de confirmación y 51 establecimientos para etapas de tratamiento y 51 establecimientos para seguimiento, distribuidos en el país de la siguiente manera:

RED PÚBLICA

Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames (Iquique)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Dr. Carlos Cisternas (Calama)		APROBADO	APROBADO
Hospital San José del Carmen (Copiapó)		APROBADO	APROBADO
Hospital San Pablo (Coquimbo)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital San Juan de Dios (La Serena)		APROBADO	APROBADO
Hospital San Juan de Dios (Los Andes)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital de Quillota	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Complejo Hospitalario San José (Santiago, Independencia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital San Juan de Dios (Santiago, Santiago)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Dr. Félix Bulnes Cerda (Santiago, Quinta Normal)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital de Melipilla	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Del Salvador (Santiago, Providencia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago, Santiago)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago, San Miguel)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río (Santiago, Puente Alto)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Padre Alberto Hurtado (San Ramón)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Clínico Metropolitano La Florida Dra. Eloísa Díaz Inzunza	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Regional de Rancagua	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Clínico Herminda Martín (Chillan)		APROBADO	APROBADO
Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Las Higueras (Talcahuano)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz (Los Ángeles)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital de Victoria		APROBADO	APROBADO
Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Clínico Regional (Valdivia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Base San José (Osorno)	APROBADO	APROBADO	APROBADO

Hospital de Puerto Montt	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Regional (Coihaique)		APROBADO	APROBADO
Hospital de Ancud	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital de Castro		APROBADO	APROBADO
Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Punta Arenas)	APROBADO	APROBADO	APROBADO

RED PRIVADA

Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
Clínica Ciudad del Mar		APROBADO	APROBADO
Clínica Santa María	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Clínica Avansalud	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Clínico Universidad Católica	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Clínica Las Condes	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Clínica UC San Carlos de Apoquindo	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Clínica Dávila	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Clínica Bicentenario	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Clínico Universidad de Chile	APROBADO	APROBADO	APROBADO
FUSAT	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Clínica Universitaria Concepción		APROBADO	APROBADO
Clínica Universitaria Puerto Montt		APROBADO	

RED FFAA

Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
Hospital DIPRECA	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Carabineros	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Naval Almirante Nef	APROBADO	APROBADO	APROBADO
Hospital Militar de Santiago	APROBADO		APROBADO
FACH	APROBADO	APROBADO	APROBADO

Conclusión: Recomendación media alta para su implementación, Red de prestadores ya se encuentra implementada, aunque debe enfrentarse brecha para el diagnóstico y seguimiento por especialista reumatólogo en algunas regiones como Arica.

Mejorar la capacitación a médicos internistas para responder a la necesidad de seguimiento de esta patología.

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia todos los estudios primarios considerados cuentan con el patrocinio, financiamiento o participación laboratorio productor del medicamento. En el caso de baricitinib estudio se encuentra financiado por Ely Lilly and Incyte; certolizumab pegol cuenta con un ensayo financiado por UCB Pharma, sarilumab su estudio tienen financiamiento de Sanofi Genzyme y Regeneron Pharmaceuticals; y tocilizumab reporta estudio con el financiamiento de Hoffmann-La Roche.

En cuanto a las evaluaciones económicas reportadas, se identifica para certolizumab pegol que 3 estudios son financiados o patrocinados por UCB Pharma y en tocilizumab dos de los estudios se encuentran financiados o autores tienen alguna vinculación con Roche. Finalmente, una evaluación económica utilizada en el análisis de sarilumab declara como conflicto de interés que los autores tienen vinculación con Sanofi.

Repercusiones sociales

Las personas con artritis reumatoide son en general adultos de edad media, siendo las mujeres afectadas en mayor proporción que hombres. Esta enfermedad puede presentarse en distintas etapas del ciclo vital, comprometiendo el proceso educativo en su variedad juvenil o mermando la capacidad laboral y empleabilidad en etapas más tardías del ciclo vital. Asimismo, la calidad de vida de estos pacientes se dependerá entre otros elementos de los patrones de presentación de esta enfermedad (monocíclica, policíclica) y del tipo y número de las articulaciones comprometidas. Quiénes son tratados con los fármacos evaluados y contenidos en este informe, presentan una disminución de su sintomatología, mejorando su calidad de vida, sin aumento o con mínimos efectos adversos. En relación a la cobertura existente en esta patología, actualmente la Ley Ricarte Soto garantiza el acceso a los fármacos de primera línea para pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide refractaria a tratamiento habitual. De esta manera, los fármacos evaluados en este informe son una ampliación de la actual cobertura.

Repercusiones Jurídicas

Baricitinib

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para baricitinib.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Certolizumab pegol

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para certolizumab pegol.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Sarilumab

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para sarilumab.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Tocilizumab

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para tocilizumab.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

15. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación **se considera favorable**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio

16. REFERENCIAS

1. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Elsevier; 2003;17(5):729–52.
2. Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Elsevier; 2008;22(4):621–41.
3. MINSAL. Guía Clínica AUGÉ Artritis Reumatoide. 2014.
4. Healthline. Rheumatoid Arthritis Symptoms in Women [Internet]. [cited 2018 Jul 17]. Available from: <https://www.healthline.com/health/rheumatoid-arthritis-symptoms-women>
5. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. Elsevier; 2016 Oct;388(10055):2023–38.
6. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Libr*. Wiley Online Library; 2014;
7. Mayo Clinic. Artritis Reumatoide [Internet]. [cited 2018 Jul 17]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/diagnosis-treatment/drc-20353653>
8. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2017 Feb;376(7):652–62.
9. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1102–7.
10. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1113–36.
11. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. British Medical Journal Publishing Group; 2016 Apr;353:i1777.
12. Stewart, J. Pharm B. Olumiant (baricitinib) FDA Approval History - Drugs.com. 2018.
13. Smolen JS, Burmester G-R, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016 Dec;388(10061):2763–74.
14. Ruiz Garcia V, Burls A, Cabello JB, Vela Casasempere P, Bort-Martí S, Bernal JA. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep;9:CD007649.
15. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis. Hernandez A V., editor. *PLoS One*. Public Library of

- Science; 2012 Jan;7(1):e30275.
16. Alfonso-Cristancho R, Armstrong N, Arjunji R, Riemsma R, Worthy G, Ganguly R, et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017 Jan;36(1):25–34.
17. Almeida C, Choy EH, Hewlett S, Kirwan JR, Cramp F, Chalder T, et al. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun;(6):CD008334.
18. Barra L, Ha A, Sun L, Fonseca C, Pope J. Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: a meta-analysis with indirect comparisons. *Clin Exp Rheumatol*. 32(3):333–41.
19. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 May;21(5):409–23.
20. Callhoff J, Weiss A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatology*. 2013 Dec;52(12):2127–35.
21. Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology*. 2012 Jan;51(1):60–8.
22. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis: An Indirect Comparisons Approach. *Pharmacotherapy*. 2011 Jan;31(1):39–51.
23. Favalli EG, Pregnotato F, Biggioggero M, Meroni PL. The role of biologic agents in damage progression in rheumatoid arthritis: indirect comparison of data coming from randomized clinical trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. SAGE Publications; 2012 Aug;4(4):213–23.
24. Fleischmann R, Tongbram V, van Vollenhoven R, Tang DH, Chung J, Collier D, et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of tumour necrosis factor inhibitor-methotrexate combination therapy versus triple therapy in rheumatoid arthritis. *RMD open*. BMJ Publishing Group; 2017;3(1):e000371.
25. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-del Rey E, Márquez-Fernández E, Ramos-Báez JJ. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2012 Jun;37(3):301–7.
26. Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(10):2852–63.
27. 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. *Curr Med Res Opin*. 2013 Oct;29(10):1213–22.
28. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Jul;12(1):102.
29. Kristensen L, Jakobsen A, Bartels E, Geborek P, Bliddal H, Saxne T, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid

- arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol*. 2011 Jan;40(1):1–7.
30. LAUNOIS R, AVOUAC B, BERENBAUM F, BLIN O, BRU I, FAUTREL B, et al. Comparison of Certolizumab Pegol with Other Anticytokine Agents for Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Multiple-treatment Bayesian Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):835–45.
 31. Lee YH, Bae S-C. Efficacy and safety of methotrexate plus certolizumab pegol or placebo in active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2017 Aug;76(6):528–34.
 32. Mandema JW, Salinger DH, Baumgartner SW, Gibbs MA. A Dose–Response Meta-Analysis for Quantifying Relative Efficacy of Biologics in Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Dec;90(6):828–35.
 33. 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. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):516–28.
 34. MacGilchrist ME, Orme KS, Mitchell S, Spurdin D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biol Targets Ther*. 2012 Dec;6:429.
 35. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaefferbeke T. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Jt Bone Spine*. 2013 Jul;80(4):386–92.
 36. Poiroux L, Allanore Y, Kahan A, Avouac J. All-cause Mortality Associated with TNF- α Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med*. 2015 Dec;128(12):1367–73.e1.
 37. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):266–71.
 38. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):225–30.
 39. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying drugs. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016 Apr;20(35):1–610.
 40. Tarp S, Eric Furst D, Boers M, Luta G, Bliddal H, Tarp U, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology*. 2016 Dec;56(3):kew442.
 41. Tarp S, Furst DE, Dossing A, Østergaard M, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Jun;46(6):699–708.
 42. Turkstra E, Ng S-K, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2011 Oct;27(10):1885–97.

43. Tvette IF, Natvig B, Gåsemyr J, Meland N, Røine M, Klemp M. Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis. Kuwana M, editor. PLoS One. 2015 Sep;10(9):e0137258.
44. Wells AF, Curtis JR, Betts KA, Douglas K, Du EX, Ganguli A. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Tumor Necrosis Factor–Alpha Experienced Rheumatoid Arthritis. Clin Ther. 2017 Aug;39(8):1680–94.e2.
45. Zhou Q, Zhou Y, Chen H, Wang Z, Tang Z, Liu J. The efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med. 2014;7(11):3870–80.
46. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NMH, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. Ann Rheum Dis. 2017 May;76(5):840–7.
47. Aly AM, Furst DE. Update of sarilumab to treat rheumatoid arthritis based on randomized clinical trials: a systematic review. Expert Rev Clin Immunol. 2017 Aug;13(8):741–52.
48. Bae S-C, Lee YH. Comparative efficacy and tolerability of sarilumab 150 and 200 mg in patients with active rheumatoid arthritis. Z Rheumatol. 2018 Jun;77(5):421–8.
49. Bae S-C, Lee YH. Comparison of the efficacy and tolerability of tocilizumab, sarilumab, and sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Rheumatol. 2018 Jun;37(6):1471–9.
50. Sanofi. An Evaluation of Sarilumab Plus Methotrexate Compared to Etanercept Plus Methotrexate in RA Patients Not Responding to Adalimumab Plus Methotrexate - Full Text View - ClinicalTrials.gov. 2013.
51. Roche H-L. A Study of Tocilizumab (RoActemra/Actemra) Versus Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis. clinicaltrials.gov. 2010.
52. Alivernini S, Laria A, Gremese E, Zoli A, Ferraccioli G. ACR70-disease activity score remission achievement from switches between all the available biological agents in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Arthritis Res Ther. 2009;11(6):R163.
53. An MM, Zou Z, Shen H, Zhang JD, Cao YB, Jiang YY. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Jan;66(1):49–59.
54. Bergman GJD, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect Comparison of Tocilizumab and Other Biologic Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. Semin Arthritis Rheum. 2010 Jun;39(6):425–41.
55. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, Lukic T, Makin C, Wallenstein G. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Int J Rheumatol. 2017;2017:1–15.
56. Favalli EG, Pregnotato F, Biggioggero M, Meroni PL. The comparison of effects of biologic agents on rheumatoid arthritis damage progression is biased by period of enrolment: Data from a systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2014 Jun;43(6):730–7.
57. González-Vacarezza N, Alemán A, González G, Pérez A. RITUXIMAB AND TOCILIZUMAB FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jul;30(03):282–8.
58. Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, et al. Abatacept with

- methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R204.
59. Kim H-L, Lee M-Y, Park S-Y, Park S-K, Byun J-H, Kwon S, et al. Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF- α inhibitor using a Bayesian approach. *Arch Pharm Res.* 2014 May;37(5):662–70.
 60. Lee YH, Bae S-C. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled tri. *Int J Rheum Dis.* 2016 Nov;19(11):1103–11.
 61. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furst D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Feb;43(4):458–69.
 62. Navarro-Millán I, Singh JA, Curtis JR. Systematic Review of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis: A New Biologic Agent Targeting the Interleukin-6 Receptor. *Clin Ther.* 2012 Apr;34(4):788–802.e3.
 63. ME O, KS M, Mitchell S, Spurdin D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biologics.* 2012;6:429–64.
 64. SK P, MY L, EJ J, HL K, DM H, EK L. A comparison of discontinuation rates of tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(4):689–99.
 65. Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Formulary Review of 2 New Biologic Agents: Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis and Ustekinumab for Plaque Psoriasis. *J Manag Care Pharm.* 2010 Jul;16(6):402–16.
 66. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1303–8.
 67. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72(4):583–9.
 68. SINGH JA, BEG S, LOPEZ-OLIVO MA. Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis: A Cochrane Systematic Review. *J Rheumatol.* 2011 Jan;38(1):10–20.
 69. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. In: Singh JA, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
 70. Teitsma XM, Marijnissen AKA, Bijlsma JWG, Lefeber FPJ, Jacobs JWG. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2016 Dec;18(1):211.
 71. Furst D, Thenkondar, Townes S. The impact of tocilizumab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and interpretation. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2012 Aug;87.

72. M.C. V, G. W, J. B, D. G, T. K, S.H. Z, et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors-a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;
73. Vieira M-C, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein G V. Tofacitinib Versus Biologic Treatments in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results From a Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2016 Dec;38(12):2628–41.e5.
74. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013 May;381(9877):1541–50.
75. ICER. Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis: Effectiveness & Value. 2017.
76. Tang DH, Armstrong EP, Lee JK. Cost-Utility Analysis of Biologic Treatments for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. Wiley Online Library; 2012;32(6):515–26.
77. Aguirre A, Naranjo M, Bierschwale H, Treglia M. Cost Analysis of Certolizumab Pegol Compared With Available Biologic Agents For Crohn's Disease In Mexico And Brazil. *Value Heal*. Elsevier; 2015;18(7):A866.
78. Bounthavong M, Bae YH, Devine B, Veenstra DL. A cost-utility analysis of biologics for moderate-to-severe Crohn's disease: evidence synthesis using a Bayesian network meta-analysis. *Value Heal*. Elsevier; 2015;18(3):A224–5.
79. Rosim R. Cost-Minimization and Budget Impact Analysis of Certolizumab Pegol for Patients With Moderate or Severe Crohn's Disease With Relapse After Conventional Treatment, From the Perspective of the Brazilian Private Healthcare System.
80. Pichardo-Piña CA, Sánchez-Casillas JL, Pozos-Espíndola JC. Cost-Minimization Analyses of Adalimumab Compared with Selective Immunosuppressive Cytokines Blockers and Inhibitors of Tumor Necrosis Factor Alpha Indicated for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, Psoriasis and Crohn's Disease in the Private Market in. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2015;18(7):A843.
81. Conitec. Certolizumabe pegol para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave. 2016.
82. Fournier M, Chen C-I, Kuznik A, Proudfoot C, Mallya U, Michaud K. Sarilumab for the Treatment of Active, Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis (RA): An Analysis of Cost per Effectively Treated Patient. In: *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2017.
83. Navarro Sarabia F, Blanco FJ, Gracia Á, José M, García Meijide JA, Poveda JL, et al. Evaluación económica de la monoterapia con tocilizumab frente a adalimumab en artritis reumatoide. *Rev Esp Salud Publica. SciELO Public Health*; 2013;87:343–50.
84. 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. *J Med Econ. England*; 2012;15(2):340–51.
85. Tanaka E, Inoue E, Hoshi D, Shimizu Y, Kobayashi A, Sugimoto N, et al. Cost-effectiveness of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, versus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis using real-world data from the IORRA observational cohort study. *Mod Rheumatol*. Taylor & Francis; 2015;25(4):503–13.
86. Carlson JJ, Ogale S, Dejonckheere F, Sullivan SD. Economic evaluation of tocilizumab

- monotherapy compared to adalimumab monotherapy in the treatment of severe active rheumatoid arthritis. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. United States*; 2015 Mar;18(2):173–9.
87. Soini E, Asseburg C, Taiha M, Puolakka K, Purcaru O, Luosujärvi R. Modeled Health Economic Impact of a Hypothetical Certolizumab Pegol Risk-Sharing Scheme for Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in Finland. *Adv Ther. Springer*; 2017;34(10):2316–32.
 88. Tzanetakos C, Tzioufas A, Goules A, Kourlaba G, Theodoratou T, Christou P, et al. Cost-utility analysis of certolizumab pegol in combination with methotrexate in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis in Greece. *Rheumatol Int. Springer*; 2017;37(9):1441–52.
 89. Claxton L, Jenks M, Taylor M, Wallenstein G, Mendelsohn AM, Bourret JA, et al. An Economic Evaluation of Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: Modeling the Cost of Treatment Strategies in the United States. *J Manag care Spec Pharm. United States*; 2016 Sep;22(9):1088–102.
 90. Batticciotto A, Ravasio R, Riva M, Sarzi-Puttini P. Efficacy and treatment costs of monotherapy with bDMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis in patients intolerant to or inappropriate to continue treatment with methotrexate. *Adv Ther. Springer*; 2016;33(8):1360–73.
 91. Hidalgo Á, Villoro R, Ivanova A, Morell A, Talavera P, Ferro B. Tratamiento biológico de la artritis reumatoide en España. Análisis de impacto presupuestario de la utilización de certolizumab pegol. *PharmacoEconomics Spanish Res Artic. Springer*; 2014;11(3):97–107.
 92. Manuel Álvarez L, Ismael Correa L, Patricio Ibáñez L, ., Jaime Lubascher C, Rordigo Quera P, Carlos Quintana V. Piloto de tratamiento de enfermedad inflamamtoria intestinal de alta complejidad. (Agrupación Chilena de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa) Sociedad Chilena de Gastroenterología; 2012.