EVALUACION ECONOMICA DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE TERCERA LINEA PARA ARTRITIS REUMATOIDE EN COLOMBIA

LAURA ANDREA RODRÍGUEZ CORTES
CÓD. 1.018.458.567

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
QUIMICA FARMACEUTICA
BOGOTA D.C. COLOMBIA
OCTUBRE 2015
EVALUACION ECONOMICA DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE TERCERA LINEA PARA ARTRITIS REUMATOIDE EN COLOMBIA

LAURA ANDREA RODRÍGUEZ CORTES
CÓD. 1.018.458.567

Trabajo de Grado presentado como requisito para optar el título de:
Químico Farmacéutico

Director:
CESAR RICARDO HUERFANO HERRERA
Químico Farmacéutico, Msc. en Farmacología y Epidemiología Clínica

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
QUIMICA FARMACEUTICA
BOGOTA D.C. COLOMBIA
OCTUBRE 2015
DEDICATORIA

A mi familia, por su apoyo incondicional durante el desarrollo de esta carrera. A Dios por guiarme en el camino correcto a cumplir con esta gran meta. Y a los maestros y compañeros que permitieran hacer de este sueño una realidad.
AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos especiales al docente y tutor Cesar Ricardo Huérfano Herrera por su apoyo y colaboración por llevar a cabo este proyecto.
Contenido

LISTA DE TABLAS .............................................................................................................................................. 6
LISTA DE FIGURAS ........................................................................................................................................... 6
LISTA DE GRAFICAS .......................................................................................................................................... 6
INDICE DE ABREVIATURAS .......................................................................................................................... 7
1. GLOSARIO ......................................................................................................................................................... 8
2. INTRODUCCIÓN .............................................................................................................................................. 10
3. JUSTIFICACIÓN .............................................................................................................................................. 11
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ............................................................................................................. 12
5. OBJETIVOS ...................................................................................................................................................... 14
6 MARCO TEORICO........................................................................................................................................... 14
7 METODOLOGIA ............................................................................................................................................ 23
8. RESULTADOS ................................................................................................................................................. 39
9. Discusión de Resultados: ............................................................................................................................. 41
10. Conclusiones .................................................................................................................................................. 43
11. Bibliografía ................................................................................................................................................... 44
12. ANEXOS ....................................................................................................................................................... 47
LISTA DE TABLAS
Tabla 1 Medicamentos Biológicos FARME ................................................................. 19
Tabla 2 Medicamentos No Biológicos FARME ............................................................ 20
Tabla 3 Clasificación de Reacciones Adversas ............................................................ 20
Tabla 4 Contraindicaciones .......................................................................................... 21
Tabla 5 Indicaciones según Acta No. 08 INVIMA ......................................................... 21
Tabla 6 Recuadro Negro de Tocilizumab ..................................................................... 22
Tabla 7 Recuadro negro rituximab ............................................................................... 23
Tabla 8 Pregunta de evaluación en estructura PICO ....................................................... 24
Tabla 9 Evaluación de calidad de la evidencia sobre la eficacia y seguridad del Rituximab y Tocilizumab .......................................................................................................................... 27
Tabla 10 Artículos seleccionados como referencia en el modelo económico ........ 28
Tabla 11 Probabilidades del modelo económico ............................................................ 31
Tabla 12 Publicaciones sobre costos del tratamiento de la Artritis Reumatoide en Colombia ................................................................................................................................. 33
Tabla 13 Costos del tratamiento de una reacción adversa seria ocasionada por los FARMES biológicos ................................................................................................................. 34
Tabla 14 Esquemas de dosificación empleados en la Guía de Práctica Clínica Española (39) .................................................................................................................................................. 35
Tabla 15 Régimen de dosificación de Rituximab y Tocilizumab (39) ....................... 36
Tabla 16 Precios de Rituximab y Tocilizumab conforme a dosificación requerida para tratamiento de 6 meses ...................................................................................................................... 37
Tabla 17 Utilidades empleadas en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC’s) ......................................................................................................................... 38
Tabla 18 Resultados en Costo – Efectividad ................................................................. 39
Tabla 19 Resultados en Costo – Utilidad ....................................................................... 40

LISTA DE FIGURAS
Figura 1 Representación AR. Tomado de Colegio Estadounidense de Reumatología, Artritis Reumatoidea (13). ......................................................................................................................... 16
Figura 2 Modelo Markov propuesto en el Tratamiento de tercera línea de Artritis Reumatoide ................................................................................................................................. 30

LISTA DE GRAFICAS
Gráfico 1 Resultados costo - efectividad ...................................................................... 39
Gráfico 2 Resultados Costo - Utilidad ......................................................................... 40
INDICE DE ABREVIATURAS

- **AMSTAR**: Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews.
- **AR**: Artritis Reumatoide
- **AVAC o QUALY**: Años de Vida ajustados por Calidad.
- **ECA**: Ensayo Clínico Aleatorizado
- **EPS**: Empresa Prestadora de Salud.
- **FARME**: Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad.
- **FOSYGA**: Fondo de Solidaridad y Garantía
- **IPS**: Institución de Previsión Social
- **MTX**: Metotrexato
- **PICO**: Población, Intervención, Comparador y Resultados Outcomes
- **POS**: Plan Obligatorio de Salud
- **RTX**: Rituximab
- **SOAT**: Seguro Obligatorio de Accidentes de Transito
- **TCZ**: Tocilizumab
1. GLOSARIO

**Análisis Costo – Utilidad:** Evaluación Económica en la que se miden los resultados en costos y una unidad que no depende de la renta de las personas, es decir en Años de Vida Ajustados Por Calidad; y además permite la comparación del resultado sanitario de tratamientos cuya efectividad se mide de forma distinta. (1)

**Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC o QALY’s):** Medida de la salud basada en el supuesto que la salud se puede reducir a los dos componentes de cantidad y calidad de vida, que en combinación representan cualquier estado de la salud. La salud de una persona puede medirse como la suma de la calidad de vida durante los años que dura su vida. (1)

**Artritis Reumatoide:** Enfermedad crónica causante de dolor, rigidez, hinchazón y limitación del movimiento y función de las articulaciones. Puede afectar cualquier articulación, sin embargo, las pequeñas articulaciones de las manos y los pies tienden a estar involucradas con mayor frecuencia. En ocasiones puede afectar órganos como los ojos o los pulmones. (2)

**Costos Directos:** Costos producidos por el empleo de una tecnología sanitaria determinada, esos se valoran según el precio del mercado, aunque en algunas ocasiones se deben valorar como precios básicos o de producción. (3)

**Costos Indirectos:** Se relacionan con los cambios en la capacidad productiva del paciente debido a su enfermedad, y con los costos generados por familiares del paciente consecuentes al acompañamiento y ayuda del paciente. (3)

**Costos Intangibles:** Evalúan el sufrimiento o dolor asociados al tratamiento con la tecnología escogida (3)

**Enfermedad Autoinmune:** Enfermedad en la que el sistema inmunológico no distingue a las células propias de las ajenas, es decir, en vez de luchar con antígenos externos, pueden ir contra sus propias células o tejidos por error.

En las personas con Artritis Reumatoide el sistema inmunológico se encuentra hiperactivo, lo que ocasiona que los linfocitos se aglomeren en la membrana de las articulaciones afectadas, llevando a la inflación y posteriormente al daño del cartílago y hueso. (4)
Ensayo Clínico Aleatorizado: Estudio médico en el que los pacientes son agrupados al azar en un grupo de tratamiento con el medicamento o tecnología a evaluar y un grupo placebo, este ayuda a determinar si una nueva tecnología ayuda a prevenir, detectar o tratar una enfermedad, además de determinar si estos son inocuos y mejores que las tecnologías existentes. (5)

Medicamento Biológico: Es aquel cuyo principio activo es una sustancia biológica (ADN recombinante, virus atenuado, derivados de la sangre o de plasma, anticuerpos monoclonales, etc.) entendiendo como sustancia biológica aquella que se produce o se extrae de una fuente biológica, caracterizada fisicoquímicamente, y con un proceso de producción totalmente desarrollado. (6)

Metanálisis: Revisión sistemática en la que se combinan los resultados de diferentes estudios que tratan la misma pregunta, en esta se combinan estadísticamente los resultados de los estudios previos. (7)

Modelización Markov: Modelo estocástico de una enfermedad en el que se asume que el paciente se encuentra en uno de finitos estados de markov o estados de salud los cuales son exhaustivos y mutuamente excluyentes, las transiciones entre estos estados se realizan en periodos determinados y uniformes de tiempo que dependen de una probabilidad determinada de transición. (8)

Plan Obligatorio de Salud (POS): Paquete de servicios básicos en las áreas de recuperación de la salud, prevención de la enfermedad y cubrimiento de ingresos de manera transitoria. Es el eje del sistema general de Seguridad Social en Colombia. (9)

Reacción Adversa Seria o Reacción Adversa Grave: Cualquier incidente médico que a las dosis utilizadas normalmente en humanos, exige la suspensión del medicamento y la hospitalización del paciente o prolonga la hospitalización de un enfermo ya hospitalizado, ocasiona discapacidad o incapacidad permanente o significativa, o incluso produce la muerte. (10)

Revisión Sistemática: Diseño de investigación observacional y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias. Debida a su rigurosa metodología identifican estudios relevantes para así dar respuesta a preguntas específicas de la práctica clínica. (7)

Tecnología Sanitaria: dispositivos médicos, medicamentos, vacunas, procedimientos y sistemas desarrollados para resolver un problema de salud y mejorar la calidad de vida. (11)
2. INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) afecta al 1% de la población mundial, esta artropatía al no tener tratamiento efectivo lleva a la limitación parcial y discapacidad en el 80% de los pacientes. Además genera disminución en la expectativa de vida de 3 a 18 años. (12)

La principal meta del tratamiento de la Artritis Reumatoide es obtener la ausencia de la inflamación, previniendo así el daño articular progresivo, lo cual rara vez ocurre. (13)

Actualmente el tratamiento para la AR debe incluir aspectos farmacológicos y no farmacológicos, lo cual se debe hacer por un grupo multidisciplinario encabezado por el médico reumatólogo. Sin embargo el principio del tratamiento se basa en la terapia farmacológica. (13)

La primera línea del tratamiento de la AR está constituida por FARMES no biológicos, como el metotrexato, cuando no se alcanza el objetivo terapéutico con los medicamentos de primera línea o cuando se presentan reacciones adversas graves se debe pasar al uso de medicamentos de segunda línea como abatacept, adamilumab, etanercept, e infliximab, a su vez cuando se presentan reacciones adversas graves con el uso de estos medicamentos o no alcanzan objetivo terapéutico se pasa a los medicamentos de tercera línea que son el Rituximab y el Tocilizumab, entre otro, los cuales se usan en combinación con Metotrexate.

Sin embargo, el pasar al uso de medicamentos de tercera línea no garantiza el éxito terapéutico en todos los pacientes, ya que además de no cumplir el objetivo terapéutico pueden dar lugar a infecciones serias que conlleven a la terminación del tratamiento con el medicamento.

 Debido a que estos medicamentos se encuentran en el Plan Obligatorio de Salud, los gastos que representan el tratamiento con estos medicamentos debe ser cubierto por las entidades prestadoras de los servicios de salud (EPS) o tercer pagador como parte del paquete de servicios básicos en la recuperación de la salud (14), es necesaria la realización de un análisis costo-utilidad que permita realizar la valoración del mejor tratamiento en términos de costo y unidades que no dependan de la renta de las personas y que permita tomar una decisión acerca de la tecnología sanitaria con mejores costos y resultados. (15)
Teniendo en cuenta que la última alternativa e tratamiento para la AR son los fármacos de tercera Línea Rituximab y Tocilizumab se realizara el análisis costo – utilidad desde la perspectiva del tercer pagador para estos dos medicamentos con el fin de proporcionar un resultado que determine la mejor opción a utilizar. (15)

3. JUSTIFICACIÓN

Los recursos económicos que van dirigidos a la salud son cada vez más escasos, aunque cada vez se gasta más en salud, la necesidad tiende a ser ilimitada, (16) por esta razón y ante la evidente la necesidad actual de utilizar de forma eficiente los recursos, se hace indispensable evaluar económicamente el uso de los medicamentos, ya que ello constituye un instrumento clave para la toma de decisiones en el campo de la farmacoterapeutica. (17)

Cada vez, y con más frecuencia a los medicamentos se les exige no solamente ser seguros, eficaces y de calidad, sino que demuestren, además, que son una buena inversión en salud mediante su perfil favorable de costo utilidad, costo beneficio o de calidad de vida, frente a otras alternativas. (18) La eficiencia a la que hacemos referencia, consiste en obtener el máximo beneficio y el mejor resultado en salud acorde con los recursos limitados.

Los costos económicos directos, indirectos e intangibles que conlleva la artritis reumatoide son enormes. En Colombia la artritis reumatoide es la segunda causa de pérdida de años saludables por discapacidad en mujeres, entre los 15 y 44 años y la progresión de la enfermedad lleva a la destrucción articular con consecuencias incapacitantes, lo que produce una reducción progresiva de la movilidad, además de producir manifestaciones extra-articulares con afección de órganos internos. (19)

La enfermedad lleva a la pérdida de un gran número de funciones de la vida diaria de quienes la padecen, lo cual afecta en mayor o menor grado su desplazamiento, el cuidado personal, el trabajo y otras actividades básicas de la vida. Todo esto lleva a quien padece Artritis Reumatoide a disminuir su calidad de vida como persona, es por ello que resultan valiosos los
estudios que se adelanten para identificar las alternativas terapéuticas que contribuyan a la calidad de vida del mayor número de pacientes con esta enfermedad.

La evaluación económica es utilizada en muchos países como una importante herramienta para la evaluación de las tecnologías y programas sanitarios (20), hacen un aporte importante en la toma de decisiones para la asignación de recursos, esto ha hecho que muchos países desarrollados incluyan dentro de su normatividad legal el uso de la evaluación económica (15). En Latinoamérica (a excepción de Cuba), el desarrollo de evaluaciones económicas para la toma de decisiones y la asignación de recursos por parte de los entes regulatorios se da en un número muy escaso (20).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica que causa intenso dolor, rigidez, inflamación de las articulaciones, entre otros signos y síntomas como: pérdida de energía, estados febriles leves, pérdida de apetito y nódulos que crecen en áreas como codos y manos (21). Esta tiene una prevalencia mundial del 0.1% a 1% y afecta a personas entre 40 y 60 años (20).

La artritis Reumatoide (AR) ha sido considerada como una de las enfermedades que producen mayor incapacidad (21), parte del impacto en salud pública y el costo derivado de esta enfermedad se produce por la discapacidad generada por el compromiso músculo-esquelético (20), pero en los últimos años el panorama ha mejorado considerablemente para los pacientes diagnosticados con AR gracias a los avances en el tratamiento que han permitido la recesión o al menos la disminución del avance del daño articular (21).

Los pacientes con AR, de intensidad de moderada a grave, que han fracasado en el tratamiento de primera y segunda línea, incluido el Metotrexato (MTX) a dosis adecuadas, son pacientes los cuales pueden recibir terapia biológica de tercera línea con agentes biológicos como Rituximab (RTX) anticuerpo monoclonal contra linfocitos B y Tocilizumab.
(TCZ) anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6 (18), ambos medicamentos utilizados en combinación con Metotrexato (MTX).

El Rituximab es un medicamento aprobado por la FDA y se utiliza en combinación con metotrexato para tratar la AR que no ha respondido a tratamientos de primera y segunda línea, su mecanismo consiste en apagar parte de sistema inmunológico que no está funcionando correctamente. El Rituximab actúa sobre una proteína en las células B, estas células producen anticuerpos o proteínas que permiten que el cuerpo pueda eliminar las partículas infecciosas. En AR las células B no funcionan correctamente, atacan al propio cuerpo aun cuando no hay infección (respuesta autoinmune), con síntomas de dolor en las articulaciones, inflamación y rigidez (22).

El tocilizumab también es un medicamento aprobado por la FDA para pacientes con AR activa, sin importar que hayan recibido tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad DMARD. El TCZ modifica los desequilibrios generados en el sistema inmunológico por las enfermedades autoinmunes, bloquea la citoquina llamada interleucina 6 (IL-6), esta citoquina es la que provoca la inflamación en la AR. El TCZ bloquea el lugar en el que la IL-6 se adhiere a la superficie de las células de esta manera se reduce el dolor y la inflamación. Algunos estudios demuestran que retrasa el daño articular consecuencia de esta enfermedad.

En Colombia, aún no se ha fortalecido un movimiento investigativo lo cual se evidencia en los escasos estudios de evaluación publicados, esta baja difusión se ve reflejada en la conformación del listado del Plan Obligatorio de Salud (POS) para cuya elaboración han sido muy escasas las evaluaciones económicas realizadas (15).

El presente proyecto tiene como objeto la realización de una evaluación económica de costo – utilidad del uso de Rituximab y Tocilizumab combinados con Metotrexato en el tratamiento de la tercera línea de la Artritis Reumatoide en Colombia, determinando la utilidad y seguridad de estos medicamentos, estimando además los costos del tratamiento, esto brida un aporte para el manejo de las terapias y para la toma de decisiones.
5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL:

Realizar una evaluación económica del uso de rituximab y tocilizumab combinados con metotrexato en el tratamiento de tercera línea de la Artritis Reumatoide en Colombia.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la efectividad y la seguridad de rituximab y tocilizumab combinados con metotrexato en el tratamiento de tercera línea de pacientes con artritis reumatoide.
- Estimar los costos del tratamiento de tercera línea de la artritis reumatoide con rituximab y tocilizumab en Colombia.
- Estimar la costo-utilidad del uso de rituximab en combinación con metotrexato, comparado con el uso de tocilizumab combinado con metotrexato, en el tratamiento de tercera línea de la artritis reumatoide activa en Colombia.

MARCO TEORICO

5.3 RECUENTO HISTÓRICO

La artritis reumatoide (AR) fue descrita por primera vez en el año 1800 por Augustin Jacob Landré-Beauvais en 9 pacientes, de los cuales 8 fueron mujeres, denominándola como “gota asténica primaria” para diferenciarla de la “gota regular” descrita por Hipócrates (23); no obstante, en el 2002 el Dr. Frank Wollheim reportó en el 29no Congreso Escandinavo de Reumatología que la primera descripción de casos de AR fue realizada en Islandia por el Dr. Jon Petursson en 1782 (24). En el año 1858 Garrod acuñó el término de Artritis Reumatoide que se usa en la actualidad.
En 1909 Nichols y Richardson (25) diferenciaron la artritis degenerativa (osteoartritis) de la proliferativa (artritis reumatoide) y hacia finales de la primera mitad del siglo pasado se escinde la AR de las espondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloespondiloe

Dentro de las articulaciones, las células inflamatorias invaden la membrana sinovial, que está acompañado por la neovascularización. La hiperplasia de sinoviocitos forman sinovitis, la sinovitis causa la destrucción del cartílago y erosión del hueso adyacente. El aumento de los niveles de IL-6 en los sueros y la membrana sinovial de pacientes con artritis reumatoide y actividades pro-inflamatorias de IL-6, tales como el aumento de la proliferación de fibroblastos sinoviales indican que la IL-6 está implicada en la patogénesis de la AR. (24)

5.5 Epidemiología:

La artritis reumatoide es una enfermedad de distribución mundial, con una prevalencia muy variable que oscila entre un 0,3% y un 6% según el área geográfica y las características del estudio considerado (Tabla 1). No obstante, se acepta que la prevalencia actual mundial es del 1%, en cifras, 16 millones y medio de personas. (28)
La AR se presenta generalmente entre los 40-60 años; no obstante, se debe tener en cuenta que tal y como muestra la figura 2 la incidencia en varones aumenta a medida que avanza la edad y por debajo de los 45 años no es significativa, y en cambio la incidencia en mujeres aumenta hasta los 45 años, hace una meseta a los 75 años y desciende en edades avanzadas (29).

**Figura 2. Incidencia de la AR en hombres y mujeres según la edad**

Tomado de “The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk arthritis register” Symmons DPM, Barret EM, Bankhead CR, Scott DGI, Silman AJ

**6.4 Tratamiento**
El tratamiento de la AR requiere un enfoque multidisciplinario con intervenciones farmacológicas y no gubernamentales como la terapia física y ocupacional. Con respecto a la farmacoterapia la enfermedad se trata con fármacos no biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y/o agentes biológicos como terapia única o combinación son el pilar del tratamiento. Ambos, FARME y agentes biológicos reducen el daño en conjunto y mejoran la calidad de vida, los biológicos son moléculas orientadas a objetivos que suprinen la inflamación y disminuyen la progresión del daño conjunto en los pacientes que no responden a los FARME no biológicos. (23)

Aunque la cura aún no es un objetivo viable, la remisión sí lo es. En 1997 Bensen et al. Propusieron una nueva pirámide para el tratamiento de la AR basada en la evaluación reumatológica temprana y el empleo inicial agresivo de FARME. La monoterapia con FARME se utiliza cada vez menos con base en la evidencia creciente de que la terapia combinada con agentes biológicos es más eficiente. Está demostrada la efectividad de los modificadores de la respuesta biológica recientemente desarrollados. Su blanco son citocinas específicas poseedoras de un papel importante para perpetuar la inflamación de la AR como son el TNFα (siglas del inglés para Factor de Necrosis Tumoral alfa), y la IL–1 (interleucina–1) entre los que se cuentan etanercept, infliximab y adalimumab y anakinra, respectivamente. Actualmente varios productos biológicos que se encuentran en investigación han sido diseñados para bloquear otras citocinas (IL–6), o bien para activación de células T (abatacept) y células B (rituximab).

Información reciente muestra que la administración temprana de FARME produce mejoría clínica y retraso en la progresión radiológica de la enfermedad como ocurre con metotrexato (MTX), leflunomida (LFL), sulfasalazina (SSZ), hidroxicloroquina (HCQ), ciclosporina, minociclina, azatioprina, D–penicilamina y oro intramuscular. Comparten todos algunas características como son el lento inicio de acción y un mecanismo de acción no bien dilucidado. En un meta análisis de estudios ciegos y controlados se encontró que la potencia relativa de la mayoría (MTX, SSZ, oro IM y D–penicilamina) es similar y que la de HCQ y oro oral son menos potentes. En comparación con MTX la leflunomida tiene eficacia similar.
para control de variables clínicas de actividad de la enfermedad y progresión radiológica. (25)

### Tabla 2 Medicamentos Biológicos

<table>
<thead>
<tr>
<th>Medicamentos Biológicos</th>
<th>Descripción</th>
<th>Mecanismo de acción</th>
<th>Reacciones adversas</th>
<th>Tiempo Vida Media</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Rituximab</strong></td>
<td>Es un medicamento que se ha empleado como anticuerpo monoclonal el cual es un tipo de proteína que se une a la superficie de un tipo de glóbulos blancos los cuales son los linfocitos B; cuando el rituximab se une a la superficie de estas células, causan su muerte. El rituximab está indicado para el tratamiento de dos enfermedades: linfomas no hodgkinianos tanto indolentes como agresivos, artritis reumatoide. (26)</td>
<td>El rituximab actúa al unirse al antígeno CD20 de las células B normales y malignas, las defensas inmunitarias naturales del cuerpo atacan y destruyen las células B marcadas. Las células madre células jóvenes presentes en la médula ósea a partir de las que se desarrollan distintos tipos de célula no tienen el antígeno CD20. Esto hace posible que las células B se regeneren después del tratamiento. (27)</td>
<td>Al igual que todos los medicamentos, el rituximab puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Las reacciones que se pueden presentar son ampollas y picor en la piel, náuseas y vómitos, cansancio, dolor de cabeza, dificultad al respirar, hinchazón de la lengua o garganta, picor y congestión nasal, vómitos, rubor o palpitaciones. Reactivación de hepatitis B. Otras reactivaciones de enfermedades por virus. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. (26)</td>
<td>19 días para una dosis de 2 x 500 mg y varía de 21 a 22 días para la dosis de 2 x 1000 mg. (28)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Tocilizumab</strong></td>
<td>Son fármacos que se conoce como modificadores biológicos de la enfermedad. Son fármacos diseñados genéticamente para modificar los desequilibrios generados en el sistema inmunológico ante las enfermedades autoinmunes. El Tocilizumab se encarga de bloquear ciertas proteínas mensajeras, conocidas como citoquinas, que se encargan de enviar señales entre dichas células. (29)</td>
<td>Se une específicamente a los receptores de IL-6 La IL-6 es una citosina pro inflamatoria producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos. Participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulinas, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Se ha empleado en enfermedades como inflamatorias, osteoporosis y neoplasias. (29)</td>
<td>Los resultados de los diferentes ensayos clínicos demuestran que Tocilizumab es un fármaco seguro y bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas, siendo los más frecuentes las infecciones de vías respiratorias altas. (29)</td>
<td>13 días para 8mg/kg, cada 4 semanas en estado estacionario. (29)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Tabla 3 Medicamentos No Biológicos FARMF

<table>
<thead>
<tr>
<th>Medicamentos No BioLogicos FARMF</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Metotrexato</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Descripción**

Es uno de los medicamentos que son empleados para tratar determinados tipos de cáncer y que a dosis pequeñas reduce la actividad del sistema inmunológico y es muy eficaz para el control de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la dermatomiositis y otras enfermedades reumáticas. (30)

**Mecanismo de acción**

Reduce la inflamación por un mecanismo que se cree relacionado con el metabolismo del ácido fólico, una vitamina necesaria para el crecimiento de las células. En la artritis los objetivos son una disminución del número de articulaciones dolorosas o inflamadas y en general una mejora de los síntomas y pruebas de laboratorio que valoran la actividad de la enfermedad. (31)

**Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes que se presentan durante la administración del metotrexato son las náuseas, el exantema, la hipertensión, la cefalea y el prurito. Fiebre y escalofríos. Se puede presentar aumento de algunas enzimas hepáticas o una disminución de los glóbulos blancos y/o de las plaquetas. (32)

Tabla 4 Clasificación de Reacciones Adversas

<table>
<thead>
<tr>
<th>Medicamentos</th>
<th>Muy frecuentes</th>
<th>Frecuentes</th>
<th>Poco frecuentes</th>
<th>Raros</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tocilizumab</td>
<td>Las náuseas, el exantema, la hipertensión, la cefalea y el prurito. (33)</td>
<td>No registrados. (33)</td>
<td>Fiebre y escalofríos. Aumento en los valores del colesterol en algunos pacientes. Perforación intestinal o un agujero en la pared del intestino. (33)</td>
<td>Aumento de algunas enzimas hepáticas o una disminución de los glóbulos blancos y/o de las plaquetas. (33)</td>
</tr>
<tr>
<td>Metotrexato</td>
<td>No registrados. (28)</td>
<td>Leucopenia, nausea, diarrea, aftas, tenosinovitis, aumento en el nivel de transaminasas, CPK, cefalea. (28)</td>
<td>Urticaria, ansiedad, anemia. (28)</td>
<td>pancitopenia, enfermedad pulmonar intersticial, hepatitis, HTA grave, pancreatitis. (28)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

La evidencia demuestra que la combinación de fármacos biológicos más metotrexato en escalada rápida produce tasas de remisión mayores que el metotrexato solo. La combinación tiene una respuesta clínica más rápida en actividad, función física, calidad de vida, fatiga y sueño.
Tabla 5 Contraindicaciones

<table>
<thead>
<tr>
<th>CONTRAINDICACIONES</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Tocilizumab</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Hipersensibilidad al medicamento y a sus excipientes, insuficiencia renal, hepática, embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. (28)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Rituximab</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Hipersensibilidad a proteínas murinas, infecciones graves y activas, estado inmunocomprometido grave. En artritis reumatoide: insuficiencia cardiaca grave (clase IV de NYHA) o enfermedades cardiacas graves no controladas. (28)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tabla 6 Indicaciones según Acta No. 08 INVIMA

<table>
<thead>
<tr>
<th>INDICACIONES SEGÚN ACTA No. 08 INVIMA</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Tocilizumab</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato. Tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) en pacientes de 2 años o más, como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX).</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Rituximab</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Rituximab en asociación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:</td>
</tr>
<tr>
<td>- El tratamiento de artritis reumatoide activa moderada a grave cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluyendo al metotrexato han sido inadecuados.</td>
</tr>
<tr>
<td>- El tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes con una respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias con inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (FNT). Cuando el Rituximab se administró en combinación con metotrexato mostró reducción de la tasa de progresión del daño articular de acuerdo a la medición por rayos X, mejoró la función física e indujo una respuesta clínica mayor.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Según la FDA las infecciones serias que se consideran como reacciones adversas provocadas por el uso de medicamentos son definidas como aquellas infecciones que para su tratamiento requieren de la hospitalización del paciente, administración de antibióticos por vía intravenosa y aquellas infecciones que pueden producir discapacidad persistente o significativa o incluso la muerte, estas reacciones se encuentran en la advertencia “recuadro negro” la cual es la más severa emitida por la FDA, y se encuentra en las etiquetas de los medicamentos con el fin de alertar al paciente y al personal sanitario acerca de los problemas de seguridad más importantes. (34)

**Tabla 7 Recuadro Negro de Tocilizumab**

<table>
<thead>
<tr>
<th>WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>See full prescribing information for complete boxed warning.</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>• Serious infection leading to hospitalization or death including tuberculosis (TB), bacterial, invasive fungal, viral, and other opportunistic infections have occurred in patients receiving tocilizumab</td>
</tr>
<tr>
<td>• If a serious infection develops, interrupt Tocilizumab until the infection is controlled</td>
</tr>
<tr>
<td>• Perform test for latent TB; if positive, start treatment for TB prior to starting Tocilizumab</td>
</tr>
<tr>
<td>• Monitor all patients for active TB during treatment, even if initial latent TB test is negative. (34)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>ADVERTENCIA: RIESGO DE INFECCIONES GRAVES</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Consulte la información de prescripción completa para una completa alerta.</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>• Las infecciones graves llevan a la hospitalización o la muerte como la tuberculosis (TB), bacteriana por hongos, invasiva, viral y otras infecciones oportunistas se han producido en los pacientes que recibieron tocilizumab</td>
</tr>
<tr>
<td>• Si surge una infección grave, interrumpir tocilizumab hasta que la infección está controlada</td>
</tr>
<tr>
<td>• Realice la prueba para la tuberculosis latente; si es positivo, iniciar el tratamiento para la TB antes de comenzar Tocilizumab</td>
</tr>
<tr>
<td>• Supervisión de todos los pacientes de tuberculosis activa durante el tratamiento, incluso si la prueba de TB latente inicial es negativo. (34)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
23

Tabla 8 Recuadro negro rituximab

**WARNING: FATAL INFUSION REACTIONS, SEVERE MUCOCUTANEOUS REACTIONS, HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION and PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY**

*See full prescribing information for complete boxed warning.*

- Fatal infusion reactions within 24 hours of Rituximab infusion; approximately 80% of fatal reactions occurred with first infusion. Monitor patients and discontinue Rituximab infusion for severe reactions.
- Severe mucocutaneous reactions, some with fatal outcomes.
- Hepatitis B virus (HBV) reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death.
- Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) resulting in death. (34)

**ADVERTENCIA: reacciones a la infusión FATALES, REACCIONES mucocutánea grave, hepatitis B y la reactivación del virus Leucoencefalopatía multifocal**

*Consulte la información de prescripción completa para una completa alerta.*

- Reacciones mortales a la infusión en 24 horas de infusión de Rituximab; aproximadamente el 80% de las reacciones fatales ocurrió con la primera infusión. Controlar a los pacientes y suspender la infusión de Rituxan para reacciones graves.
- Reacciones mucocutáneas graves, algunos con resultados fatales. Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos con resultado de hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con resultado de muerte. (34)

6 **METODOLOGIA**

Se realizó un análisis costo – utilidad entre el Rituximab en combinación con Metotrexato y el Tocilizumab en combinación con Metotrexato como tratamiento de tercera línea de la artritis reumatoide en Colombia, el cual permite la valoración de los resultados en unidades años de vida ajustados por calidad позволяя la comparación entre costos y resultados. (15)

En este análisis de costo-utilidad se asume que los recursos disponibles para invertir en salud son limitados, la medida utilizada es la razón de costo efectividad incremental, que indica el costo adicional por obtener una
unidad de efecto en salud comparando el uso de Rituximab contra con el uso de Tocilizumab (35).

Se realizó un análisis de sensibilidad univariante en el que se contemplaron cambios en los diferentes costos contemplados.

6.1 **Tipos de estudio**

Se incluyeron revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

En caso de no identificar revisiones sistemática o meta-análisis, se incluyeron estudios primarios en donde todos los participantes recibieron tratamiento con uno o más de los comparadores.

**Tabla 9 Pregunta de evaluación en estructura PICO**

<table>
<thead>
<tr>
<th>P</th>
<th>Participantes: Pacientes diagnosticados con artritis reumatoide moderada a severa mayores de 18 años.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>R</td>
<td>Intervención: Rituximab empleado como tratamiento de 2º línea. (En cualquier dosis, en cualquier vía de administración, se tendrán en cuenta los mg administrados independientemente de la presentación).</td>
</tr>
<tr>
<td>C</td>
<td>Comparador: Tocilizumab empleado como tratamiento de 2º línea. (En cualquier dosis, en cualquier vía de administración).</td>
</tr>
<tr>
<td>O</td>
<td>Desenlaces: ACR 50: Criterios del Colegio Americano de Reumatología, este evalúan la eficacia en un 50%, es la medida de mejora en el recuento de articulaciones inflamadas, y mejora en tres de los siguientes parámetros: evaluación del paciente, evaluación del médico, escala del dolor, discapacidad / cuestionario funcional. (2) Reacciones Adversas Serias: aquellas infecciones que para su tratamiento requieren de la hospitalización del paciente, administración de antibióticos por vía intravenosa y aquellas infecciones que pueden producir discapacidad persistente o significativa o incluso la muerte (34)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
6.2 Criterios de exclusión
- Revisiones o metanalisis evaluadas con la herramienta AMSTAR con una puntuación menor a 9/11.
- No se incluirán estudios observacionales.
- No se incluirán estudios quasi-experimentales.
- No se incluirán estudios fase II.

6.3 Población Objetivo
La selección final de los ECA se realizará mediante los siguientes criterios: se incluirán pacientes mayores de 18 años de edad, diagnosticadas con AR según criterio del Colegio Americano de Reumatología y que requieran tratamiento de tercera línea.

6.4 Perspectiva de Análisis
El análisis de costo-utilidad será realizado desde el punto de vista del tercer pagador quien debe tener en cuenta los costos médicos como el valor de los insumos médicos, el costo del servicio contratado.

6.5 Horizonte Temporal
Se determinó un Horizonte Temporal inicial de 2 años, en el que por medio de un estudio retrospectivo se contemplarán la efectividad clínica en relación con los pacientes cuya respuesta al tratamiento sea ACR50 o mayor, abandono del tratamiento, eventos adversos a los medicamentos, calidad de vida en AVAC y costos directos del tratamiento en pesos colombianos. Si hallazgos posteriores así lo sugieren es posible modificar este periodo (36).

6.6 Opciones de Tecnologías Sanitarias de comparación
El objetivo de este estudio es comparar el uso de rituximab en combinación con metotrexato, confrontado con el uso de tocilizumab combinado con metotrexato, en el tratamiento de tercera línea de la artritis reumatoide activa en Colombia.
6.7 Calidad de las revisiones sistemáticas

Para la calificación de las RS de los ECA se utilizará una herramienta llamada AMSTAR (A Measurement Tool to Assess the methodological quality of systematic Reviews), es un instrumento diseñado por un grupo de expertos de la Colaboración Cochrane y el grupo PRISMA para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas. Consta de 11 preguntas, con cuatro posibles respuestas para cada una de ellas: “sí”, “no”, “no se puede contestar” y “no aplica” desarrollados. Si la respuesta es “sí” se le da un punto, y al resto de respuestas se les dará 0 puntos. La puntuación total de la revisión se obtiene con la suma de las respuestas “sí” que se hayan obtenido, con una puntuación mínima de 0 y máxima de 11 puntos. Se considera que una RS tiene una buena calidad metodológica cuando tiene más de 7 puntos (37).

Las revisiones sistemáticas encontradas y escogidas para el desarrollo del presente trabajo fueron: “Rituximab for Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis and Systematic Review” (23) (Rituximab para Artritis Reumatoide: Meta – Análisis y Revisión Sistematica) y “Safety and Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis” (38) (Seguridad y eficacia de Tocilizumab para el Tratamiento de Artritis Reumatoide).

La revisión sistemática usada para el Rituximab (Rituximab for Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis and Systematic Review (23)) se escogió debido a que en esta se realiza la recapilación de diferentes meta-análisis en los que se realiza la comparación del uso de Rituximab con otros medicamentos biológicos en el tratamiento de la Artritis Reumatoide, en este se tuvieron como resultados de eficacia la medida ACR50 de la asociación Americana de Reumatología, además de analizar la eficacia del Rituximab frente a otros medicamentos, se analizaron las posibles reacciones adversas al Rituximab como las reacciones a la perfusión, infecciones serias, y su eficacia contra la de un placebo; de esta revisión sistemáticas pudimos obtener las diferentes probabilidades de éxito del tratamiento con Rituximab es decir de alcanzar una medida de ACR 50, así como la probabilidad de desarrollas una reacción adversa seria. (23)

De igual manera la revisión sistemática usada en el Tocilizumab (Safety and Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis (38)) fue escogida de acuerdo a que en esta se hace el análisis y revisión de
diferentes meta – análisis en los que se analiza la eficacia del Rituximab en el tratamiento de la artritis reumatoide en diferentes fases de estudios clínicos, en este meta-análisis también se mide la eficacia en términos de ACR 50, y además se tienen en cuenta las diferentes reacciones adversas serias que pueden ser producidas por el Tocilizumab, además nos muestra las probabilidades de obtener un ACR 50 la cual significaría un éxito terapéutico, y nos da las probabilidades de desarrollar una infección adversa seria, las cuales son similares a las probabilidades de reacción adversa seria de otros medicamentos biológicos para la Artritis Reumatoide. (38)

Las probabilidades de lograr ACR 50 en 6 meses y las probabilidades de desarrollar Reacción Adversa Seria con los dos medicamentos estudiados (Rituximab y Tocilizumab) se presentan en la tabla 9 junto con la calidad de las revisiones sistemáticas utilizadas, las cuales se evaluaron bajo el criterio AMSTAR (Anexo 1)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Medicamentos Biológicos</th>
<th>Probabilidad de lograr ACR 50 en 6 meses</th>
<th>Calidad de la evidencia encontrada (AMSTAR)</th>
<th>Probabilidad de desarrollar Reacción Adversa Seria en 6 meses</th>
<th>Calidad de la evidencia encontrada (AMSTAR)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Rituximab</td>
<td>31,6 % (IC 95% 21,8 - 45,7) (23)</td>
<td>Buena Calidad Metodológica</td>
<td>7,1 % (IC 95% 4,5 - 11,3) (23)</td>
<td>Buena Calidad Metodológica</td>
</tr>
<tr>
<td>Tocilizumab</td>
<td>32,6% (IC 95% 30,69 – 34,61) (38)</td>
<td>Buena Calidad Metodológica</td>
<td>6,99% (IC95% 5,61 – 8,69) (38)</td>
<td>Buena Calidad Metodológica</td>
</tr>
</tbody>
</table>

6.8 **Tasa de Descuento**
La tasa de descuento tanto para los costos como para los efectos en salud será del 3% anual.

6.9 **Modelización: Markov**
El modelo de Markov es un método estándar ideal para el estudio de costo-efectividad ya que sirve para representar la historia natural de una enfermedad, permite calcular la esperanza de vida por estado de salud
respecto a los desenlaces con implicaciones en términos de costo efectividad. Este modelo permite fácilmente representar matemáticamente los elementos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad, entre otras cosas permite el uso de programas como Excel y Data TreeAge. Markov permite el análisis de sensibilidad probabilístico (39).

Este tipo de modelo es utilizado para representar matemáticamente la historia natural de las enfermedades crónicas y que presentan eventos adversos al uso de medicamentos. El modelo de Markov se desarrolla mediante intervalos de tiempo fijos, llamados ciclos de Markov. El intervalo de tiempo es ideal que sea el más corto clínicamente significativo, según la característica de la enfermedad pueden ser ciclos de un año, seis meses o un año (39).

Por otra parte, los modelos de Markov se pueden representar gráficamente por medio de árboles de decisión, diagramas en cascada o diagramas de influencia. Para su realización deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos: transiciones entre estados previamente establecidos, los ciclos de Markov deben ser constantes a lo largo de la simulación, cada paciente solo puede tener una transición en cada ciclo y todos los pacientes deben estar sometidos a las mismas probabilidades de transición (40).

Tras establecer que el modelo empleado en la presente evaluación económica sería un modelo Markov, se procedió a realizar una breve revisión bibliográfica de los modelos empleados en publicaciones nacionales e internacionales.

### Tabla 11. Artículos seleccionados como referencia en el modelo económico

<table>
<thead>
<tr>
<th>Titulo</th>
<th>Fecha de Publicación</th>
<th>Autores</th>
<th>Revista en la que se publico</th>
</tr>
</thead>
</table>
Al igual que con las publicaciones en donde se extrae los datos sobre evidencia clínica, en materia de evaluaciones económicas, es necesario evaluar la calidad de una publicación antes de hacer uso de la información que esta aporta.

Un instrumento disponible actualmente para evaluar la calidad de una evaluación económica es el QHES (Quality of HealthEconomicStudies instrument), el cual consta de 16 preguntas, cada una con una puntuación propia, para sumar un total de 100 puntos. Se considera que una puntuación de 70/100 corresponde a una evaluación económica de buena calidad.

Al evaluar la calidad metodológica de los artículos anteriormente mencionados observamos que la evaluación económica de Quintana 2011 (41) es de buena calidad y la evaluación económica de Nguyen 2012 (42) es de excelente calidad por lo que se usan como referencia en el desarrollo del presente trabajo. Los resultados de las evaluaciones se encuentran en el anexo 2 y 3.

Los pasos para la realización de un modelo de Markov son los siguientes: se debe definir los estados de salud de los pacientes estableciendo las transiciones permitidas entre los estados, definir la amplitud de los ciclos de Markov, determinar la utilidad y los costos para cada uno de los estados y por último resolver la simulación determinada por el modelo (40).

6.10 Construcción Modelo Económico

6.10.1 Definición de los estados de salud

Tomándose como base los modelos propuestos en las evaluaciones económicas de Quintana 2011 (41) y Nguyen 2012 (42), se propone el siguiente modelo compuesto por 4 estados:
Figura 3 Modelo Markov propuesto en el Tratamiento de tercera línea de Artritis Reumatoide

- **Primer estado: 2ª línea.** Es el estado inicial donde los pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide ya han sido tratados con DMARD’s de primera y segunda línea, tratamientos que han debido ser suspendidos por la falla terapéutica o la aparición de reacciones adversas serias.

- **Segundo estado: > ACR 50.** Es el estado en que los pacientes han logrado un estadio ACR 50 de acuerdo al cuestionario de la American College of Rheumatology, tras recibir tratamiento con Rituximab o Tocilizumab como tratamiento de tercera línea consiguiendo así la disminución del 50% de los síntomas, lo que se considera como éxito terapéutico.

- **Tercer estado: < ACR 50.** Es el estado en que los pacientes no han logrado un estadio ACR 50 de acuerdo al cuestionario de la
American College of Rheumatology, tras recibir tratamiento con Rituximab o Tocilizumab como tratamiento de tercera línea consiguiendo así la disminución del 50% de los síntomas, lo que se considera como falla terapéutica.

- **Cuarto estado: Reacción Adversa Seria.** Es el estado en el que los pacientes han recibido tratamiento de tercera línea con Tocilizumab o Rituximab, pero ha tenido que suspenderse el tratamiento debido a la aparición de reacciones adversas serias. Este es un estado absorbente en el que los pacientes que ingresan en el en cada ciclo no pueden pasar a ningún otro estado.

Se propone que las posibles transiciones entre los diferentes estados ocurran cada seis meses. Las probabilidades de estas transiciones para el Rituximab y el Tocilizumab, de acuerdo a la evidencia encontrada en las revisiones sistemáticas “Rituximab for Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis and Systematic Review” (23) y “Safety and Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis” (38) son:

**Tabla 12 Probabilidades del modelo económico**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Probabilidad</th>
<th>Rituximab</th>
<th>Tocilizumab</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>3a línea paso a &gt; ACR 50</td>
<td>31,6 % (IC 95% 21,8 - 45,7) (43)</td>
<td>32,6% (IC 95% 30,69 – 34,61)</td>
</tr>
<tr>
<td>3a línea paso a &lt; ACR 50</td>
<td>61,3</td>
<td>60,4</td>
</tr>
<tr>
<td>3a línea paso a Reacción Adversa</td>
<td>7,1 % (IC 95% 4,5 - 11,3) (43)</td>
<td>6,99% (IC95% 5,61 – 8,69)</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; ACR 50 paso a &gt; ACR 50</td>
<td>92,9</td>
<td>93,01%</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; ACR 50 paso a Reacción Adversa</td>
<td>7,1 % (IC 95% 4,5 - 11,3) (43)</td>
<td>6,99% (IC95% 5,61 – 8,69) (24)</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt; ACR 50 paso a &lt;ACR 50</td>
<td>61,3</td>
<td>60,41</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt; ACR 50 paso a &gt; ACR 50</td>
<td>31,6</td>
<td>32,6%</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt;ACR 50 paso a &gt; ACR 59</td>
<td>7,1 % (IC 95% 4,5 - 11,3) (43)</td>
<td>6,99% (IC95% 5,61 – 8,69) (24)</td>
</tr>
<tr>
<td>Reacción Adversa paso a Reacción Adversa</td>
<td>100 %</td>
<td>100 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Debido a que en cada una de las transiciones, las probabilidades de los diferentes estados deben ser exhaustivas y excluyentes, la suma de estas son las siguientes:

1 = (Prob 3ª línea paso a > ACR 50) + (Prob. 3ª línea paso a < ACR 50) + (Prob. 2ª línea paso a Reacción Adversa Sería)

1 = (Prob> ACR 50 paso a > ACR 50) + (Prob. > ACR 50 paso a Reacción Adversa Sería)

1 = (Prob. < ACR 50 paso a < ACR 50) + (Prob. < ACR 50 a > ACR 50) + (Prob. < ACR 50 paso a Reacción Adversa)

1 = Probabilidad Reacción Adversa paso a Reacción Adversa (estado absorbente)

6.10.2 Amplitud de los ciclos de Markov:
El horizonte temporal contemplado es de 2 años por lo que las transiciones entre cada uno de los ciclos de Markov propuesto anteriormente será de 6 meses, contemplando en total 4 transiciones en el modelo. Los ensayos clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas consultadas, en su mayoría tienen un periodo de seguimiento a los pacientes de máximo 1 año. Razón por la cual extrapolar sus resultados por un periodo de más de dos años no sería correcta desde el punto de vista metodológico.

6.11 Determinación de costos:

6.11.1 Valoración del costo asociado al uso de RTX y TCZ combinados con MTX
La valoración del costo se realizó utilizando la perspectiva de un tercer pagador, que para el caso colombiano sería el Sistema General de Seguridad Social en Salud, Empresas promotoras de Salud (EPS) y/o administradoras de regímenes especiales (36). En la evaluación se tuvo en cuenta varios estudios realizados en Colombia sobre los costos directos del tratamiento de AR, resaltando que dichos estudios demuestran que un alto porcentaje de los costos totales en el tratamiento de AR en Colombia corresponde a los medicamentos que si bien, cifras de mortalidad, morbilidad y
discapacidad han disminuido considerablemente, el costo por el uso de nuevos medicamentos se ha incrementado (44)

**Tabla 13 Publicaciones sobre costos del tratamiento de la Artritis Reumatoide en Colombia**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Titulo</th>
<th>Autores</th>
<th>Porcentaje costos totales correspondiente a medicamentos</th>
<th>Porcentaje costos totales correspondiente a pruebas diagnósticas y atención médica</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Costos directos de la artritis reumatoide temprana en el primer año de atención: simulación de tres situaciones clínicas en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia (2009) (45)</td>
<td>Claudia Mora, Andrés Gonzáles, Jorge Díaz, Gerardo Quintana</td>
<td>86%</td>
<td>14%</td>
</tr>
<tr>
<td>Costos directos del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en Medellín, Colombia (2010) (46)</td>
<td>Nora Montoya, Liliana Gómez, Mauricio Vélez, Diego Rosselli</td>
<td>88%</td>
<td>12%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tabla tomada de “Evaluación Económica del uso de medicamentos biológicos en el tratamiento de segunda línea de la Artritis Reumatoide en Colombia, enmarcada en el análisis del proceso de inclusión del etanercept en el POS”. (28)

Para esta evaluación se incluyó un promedio de los costos directos totales derivados del consumo de recursos involucrados en la utilización de las tecnologías en comparación, de acuerdo a los diferentes estudios de costos realizados en Colombia para el tratamiento de la AR: costos médicos que incluyen costos de la atención ambulatoria, atención durante la hospitalización y los servicios de profesionales de la salud y costos de las pruebas diagnósticas. De igual manera se incluyen los costos de los medicamentos de acuerdo a los valores máximos establecidos para el reconocimiento y pago de recobros por medicamentos no incluidos en el POS al FOSYGA de los últimos 2 años y los valores fijados por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos médicos en Colombia.

Como se puede observar en la tabla anterior la variable más significativa a tener en cuenta para el cálculo de los costos totales del tratamiento es el costo generado por los medicamentos, y además asumiendo que los costos por consultas y exámenes diagnósticos son similares en el caso de las dos alternativas terapéuticas, se decide omitir su costo.

Al decidir los efectos adversos que serían considerados en el modelo debido a su impacto, (en términos de frecuencia y costos generados) se asumió el supuesto empleado por Lekander 2010 (47) Y Nguyen 2012 (42),
lo que consiste en tener en cuenta únicamente las infecciones graves, las cuales son evidenciadas en la los recuadros negros de la FDA (Tablas 6 y 7) anteriormente mencionadas, ya que aunque los DMARD´s biológicos pueden generar además otras reacciones adversas las infecciones serias son las más frecuentes. (28)

Las principales reacciones adversas de las alternativas terapéuticas son las infecciones graves tanto para el tocilizumab y el rituximab, para calcular el costo de su tratamiento se decidió seguir guías de tratamiento utilizadas actualmente en Colombia para estas infecciones, tomando así la guía paratrataimiento de las enfermedades infecciosas de la organización panamericana de la salud, donde se recomienda el uso de Piperacilina mas Tazobactam para el tratamiento de una amplia gama de infecciones que van desde Neumonia hasta infecciones intrabdominales. (48)

Por lo tanto en el modelo de la evaluación económica las reacciones adversas serias de tratan con Piperacilina mas Tazobactam, 4,5 g de polvo para reconstituir a solución inyectable cada 8 horas durante 6 días de hospitalización.

Tabla 14 Costos del tratamiento de una reacción adversa seria ocasionada por los FARMES biológicos

<table>
<thead>
<tr>
<th>ITEM</th>
<th>COSTO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Dias de Hospitalizacion&lt;sup&gt;1&lt;/sup&gt;</td>
<td>$ 1.661.400 ($ 276.900 por 6 días)</td>
</tr>
<tr>
<td>Tratamiento con Piperacilina + Tazobactam&lt;sup&gt;2,3&lt;/sup&gt;</td>
<td>$ 1.044.000 ($ 58.000 x 1 unid. X 18 unid.)</td>
</tr>
<tr>
<td>Otros gastos (pruebas de laboratorio adicionales, otros medicamentos)</td>
<td>$ 500.000</td>
</tr>
<tr>
<td>Total costo de tratar una infección seria</td>
<td>$ 2.534.360</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<sup>1</sup>Costo de un día de Hospitalización es el fijado en el Manual Tarifario Soat 2015.
<sup>2</sup>Costo de un día de dosis de Piperacilina + Tazobactam 4 g x 0,5 g polvo para reconstitución a solución inyectable, se obtuvo de la guía Farmaprecios 2014.
<sup>3</sup>Tratamiento antibiótico recomendado por la Guía para tratamiento de las enfermedades infecciosas de la Organización panamericana de la salud versión 2004.
### Tabla 15 Esquemas de dosificación empleados en la Guía de Práctica Clínica Española (49). Identificación y Cuantificación

<table>
<thead>
<tr>
<th>Medicamento</th>
<th>Dosificación Estándar</th>
<th>Miligramos empleados en un semestre de tratamiento</th>
<th>Número de unidades empleadas en un semestre de tratamiento</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Rituximab</strong></td>
<td>1000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. (49)</td>
<td>2000 mg</td>
<td>4 und (500 mg c / u)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Tocilizumab</strong></td>
<td>8 mg/ kg c/ 4 semanas (se asume pte de 65 kg). (49)</td>
<td>3640 mg</td>
<td>21 und (200 mg c/u)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Para calcular los costos del tratamiento se deben tener en cuenta las unidades gastadas, esto debido a que al momento de realizar la facturación por las IPS’s estas no solo tienen en cuenta los mg gastados sino la unidad completa gastada. Teniendo en cuenta esto se elaboró la siguiente tabla siguiendo el régimen de dosificación de la guía de práctica clínica española (49)
Tabla 16 Régimen de dosificación de Rituximab y Tocilizumab (49)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Semana</th>
<th>Rituximab</th>
<th>Tocilizumab</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>2 und (500 mg c/u)</td>
<td>3 und (200 mg c/u)</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>2 und (500 mg c/u)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td></td>
<td>3 und (200 mg c/u)</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td></td>
<td>3 und (200 mg c/u)</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td></td>
<td>3 und (200 mg c/u)</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td></td>
<td>3 und (200 mg c/u)</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td></td>
<td>3 und (200 mg c/u)</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>23</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>24</td>
<td></td>
<td>3 und (200 mg c/u)</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>26</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>27</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Total unidades utilizadas</strong></td>
<td>4 und (500 mg)</td>
<td>21 und (200 mg c/u)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Teniendo la información de las unidades usadas para un semestre de tratamiento, se calculó el costo total para cada tratamiento como se muestra en la tabla 17.
### Tabla 17 Precios de Rituximab y Tocilizumab conforme a dosificación requerida para tratamiento de 6 meses

<table>
<thead>
<tr>
<th>Medicamento</th>
<th>Posología</th>
<th>mg requeridos para 6 meses</th>
<th>Unidades Requeridas para 6 meses</th>
<th>Precio mg según regulación</th>
<th>Precio unidad según regulación</th>
<th>Precio tratamiento por 6 meses</th>
<th>PLAN OBLIGATORIO DE SALUD</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tocilizumab</td>
<td>8 mg/ kg c/ 4 semanas (se asume pte de 65 kg). (49)</td>
<td>3640</td>
<td>21</td>
<td>$ 3975* (50)</td>
<td>$ 795.000 (50)</td>
<td>$ 16.695.100</td>
<td>POS</td>
</tr>
<tr>
<td>Rituximab</td>
<td>1000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior (49)</td>
<td>2000</td>
<td>4</td>
<td>$ 5762 ** (51)</td>
<td>$ 2.881.125 (51)</td>
<td>$ 11.524.000</td>
<td>POS</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Precio mg de tocilizumab según regulación del Ministerio de Salud en la Circular 04 de 2013 (50) **Precio mg de Rituximab Según la regulación del Ministerio de Salud en la Circular 02 de 2014 (51)

6.12 **Resultados Básicos**

6.12.1 Efectividad:

Para medir y/o definir la efectividad se utilizaron parámetros iguales o superiores al 50% según los criterios de la American College of Rheumatology (ACR50), esta medida es la más comúnmente utilizada en los ECA. En el modelo Markov propuesto, se trabaja con una corte hipotética de 1000 pacientes, sometidos a las distintas probabilidades de transición de cada medicamento. Una vez se han realizado las 4 transiciones correspondientes a 2 años de seguimiento ya que cada transición es de 6 meses, se contabilizará el total de meses durante los que los pacientes permanecieron con
puntaje de ACR 50. Al conocer este resultado se medirán los outcomes a través de la medición de utilidad, lo cual se consigue aplicando los valores empleados por Quintana et al. 2011 para encontrar la equivalencia de vivir 1 año diagnosticado con artritis reumatoide teniendo un puntaje ACR50 a Años Ajustados por Calidad de Vida (AVAC ó QALY en inglés) (41).

Tabla 18 Utilidades empleadas en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC’s)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Estado</th>
<th>Equivalencia en AVAC’s</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Respuesta ACR 50</td>
<td>0,835</td>
</tr>
<tr>
<td>Respuesta &lt; ACR 50</td>
<td>0,705</td>
</tr>
<tr>
<td>Evento Adverso Serio</td>
<td>0,390</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Extraído de Quintana ed tal 2011 (36)

6.13 Análisis de Sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad univariante identificando cambios en los resultados finales, para lo cual se estudiaron las siguientes variables:

- Variación en precios de los medicamentos biológicos estudiados, Rituximab y Tocilizumab.
  En esta se identificaron los precios de los medicamentos según la regulación colombiana ya que los dos se encuentran en el listado de medicamentos regulados por el ministerio de salud en la circular 04 del 2013 y la circular 02 del 2014, posteriormente se realizó la comunicación con el distribuidor Drogas Boyacá el día 5 de junio de 2015 por medio de su línea de atención al cliente para obtener el valor referente al precio en el mercado de los dos medicamentos.

- Variación en el costo de los medicamentos para tratar la reacción adversa seria, Piperacina + Tazobactam.
  Para el análisis con la variación del costo de los antibióticos Piperacina y Tazobactam, anteriormente consultados en la guía Farmaprecios (52), se estimó una variación de +/- 15% sobre el valor tomado para el modelo ($1.044.000).
- Variación en el valor monetario de los días de hospitalización. El valor monetario de los días de hospitalización en la realización del modelo fue tomado del tarifario SOAT 2015, para realizar el análisis de sensibilidad, se tomó una variación de -15% sobre el valor utilizado en el modelo original (276.900).

8. RESULTADOS
Los resultados obtenidos con el modelo Markov propuesto fueron los siguientes:

Tabla 19 Resultados en Costo – Efectividad

<table>
<thead>
<tr>
<th>Medicamento</th>
<th>Costos promedio por Paciente</th>
<th>Meses en ACR 50 por paciente</th>
<th>Razón Costo-efectividad (pesos colombianos por Mes con ACR 50)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Rituximab</td>
<td>44.649.869.796</td>
<td>11.870</td>
<td>3.761.583</td>
</tr>
<tr>
<td>Tocilizumab</td>
<td>61.796.702.135</td>
<td>12.153</td>
<td>5.084.887</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Gráfico 1 Resultados costo - efectividad

En estos resultados observamos como la alternativa más viable será el Rituximab, la cual a pesar de presentar un número un poco menor de meses con ACR 50 que el tocilizumab genera menos costos promedio por paciente, lo que ocasiona que la Razón de costo- efectividad del Rituximab ($3.761.583) sea menor que en el caso del Tocilizumab ($5.084.887).
En cuanto a términos de utilidad (AVAC’s producidos) en el cual se tiene en cuenta la calidad de vida de los pacientes afectada por tratamiento y reacciones adversas serias y no solo los costos tenidos en cuenta la efectividad. En términos de utilidad se obtuvieron los siguientes resultados:

**Tabla 20 Resultados en Costo – Utilidad**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Medicamento</th>
<th>Costos por AVAC generado</th>
<th>AVAC’s totales</th>
<th>Razón Costo – utilidad (pesos colombianos AVAC)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Rituximab</td>
<td>$44.649.869.796</td>
<td>1.355</td>
<td>$32.946.578</td>
</tr>
<tr>
<td>Tocilizumab</td>
<td>$61.796.702.135</td>
<td>1.361</td>
<td>$45.406.803</td>
</tr>
</tbody>
</table>

En los resultados por utilidad podemos observar como la alternativa del Rituximab nos genera menores costos y aunque los AVAC’s totales un poco menor que los del Tocilizumab al revisar la Razón de Costo Utilidad podemos ver como la del Rituximab sigue siendo menor ($32.946.578) que la del tocilizumab ($45.406.803).

Al realizar el Índice de Costo Efectividad Incremental o ICER, el cual se utiliza para evaluar la costo efectividad de la alternativa con relación al Producto Interno Bruto
de nuestro País se obtuvo un resultado un valor de $58.325.943 por mes con ACR 50.

Al realizar el análisis de Sensibilidad Univariante se obtienen los resultados presentados en la tabla 20. En la cual se puede observar como la variación de ICER tanto en los valores mínimos como máximos no presenta una variación significativa.

**Tabla 21. Resultados Análisis de Sensibilidad**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Costo</th>
<th>Valor Mínimo</th>
<th>Valor Máximo</th>
<th>ICER Mínimo</th>
<th>ICER Máximo</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tratamiento por 6 meses con Medicamentos Biológicos:</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Rituximab</td>
<td>$ 11.524.000</td>
<td>$ 11.953.092</td>
<td>$2.877.779.453</td>
<td>$2.984.571.489</td>
</tr>
<tr>
<td>• Tocilizumab</td>
<td>$ 16.695.100</td>
<td>$ 17.315.970</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Tratamiento Farmacológico Reacción Adversa Seria(Piperacina + Tazobactam)</td>
<td>$835.200</td>
<td>$1.252.800</td>
<td>$2.877.911.383</td>
<td>$2.877.647.522</td>
</tr>
<tr>
<td>Días de hospitalización en caso de reacción adversa seria</td>
<td>$1.329.120</td>
<td>$1.993.680</td>
<td>$2.877.569.501</td>
<td>$2.877.779.453</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**9. Discusión de Resultados:**

Al observar las medidas de efectividad y utilidad obtenidas en el modelo Markov podemos observar como los meses con ACR 50 por paciente obtenidos en el Tocilizumab (12,153) son un poco mayores que en el Rituximab (11,870) lo cual también se ve reflejado en los AVAC’s totales (Rituximab 1.355 y Tocilizumab 1.361), esto nos indicaría que el Tocilizumab es el fármaco más efectivo como tratamiento de tercera línea para la Artritis Reumatoide ya que se obtendrían mejores resultados, y menores Reacciones Adversas Serias, sin embargo al analizar el costo de obtener estos resultados podemos ver que los costos totales para el tratamiento con Tocilizumab (61.158.741.789) superan en un 36,97% a los costos totales del tratamiento con Rituximab (44.649.869.796), lo cual nos dice que el tratamiento menos costoso es decir el que en términos de costos favorece a tercer pagador es el Rituximab.

Con los resultados mencionados anteriormente y para conocer cuál es el fármaco más costo efectivo debemos tomar la razón de costo - utilidad la cual nos indica el valor en pesos equivalente a los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC’s o QALY’s), por lo tanto el medicamento que tenga una menor razón de costo –
efectividad en nuestro caso el Rituximab (32.946.578) que presenta una razón menor a la del Tocilizumab (44.938.044) en un 27,44 %, será el medicamento recomendado a utilizar como primera medida en el tratamiento de tercera línea de la Artritis Reumatoide, esto teniendo en cuenta que los dos medicamentos se encuentran en el Plan Obligatorio de Salud.

Al revisar el valor del ICER, el cual nos indica si los costos adicionales que generaría el cambio en una tecnología por otra (tocilizumab por rituximab), se justifica a través de su balance con los beneficios clínicos adicionales (53), para que el ICER justifique el cambio de una tecnología por la más costosa, este debe tener un valor menor a 3 PIB per cápita, en Colombia para el año 2014 el PIB per cápita presenta un valor de $18.732.230 (54), por lo tanto para que la tecnología más costosa en nuestro caso Tocilizumab sea costo-efectiva a pesar de su valor mayor al del Rituximab debe presentar un ICER menor a $56.196.691 que es el valor correspondiente a 3 PIB Per cápita. El valor del ICER obtenido una vez realizado el modelo fue de $2.877.779.453 por mes con ACR 50, el cual al ser mayor que 3 PIB Per cápita no es costo – efectivo.

Adicionalmente se realizó un análisis de sensibilidad Univariante en el que se modificaron los diferentes costos tratados en el modelo, como lo son costos de los medicamentos biológicos estudiados (Rituximab y Tocilizumab), costos de los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa serias (Piperacina + Tazobactam), y los costos de los 6 días de hospitalización que necesitaría un paciente que presentara alguna reacción adversa seria. Al revisar los resultados en los diferentes ICER obtenidos (Tabla 20) podemos observar como en ninguna de las situaciones planteadas el ICER estaría por debajo de los 3 PIB Per cápita, lo que da robustez y confianza a los resultados anteriormente mencionados, es decir la alternativa tecnológica del Tocilizumab no es costo-efectiva, por lo que lo ideal sería recomendar el uso del Rituximab como tratamiento de tercera línea y no el Tocilizumab.

9.1 Limitaciones

En la realización del presente trabajo para tomar lo valores equivalentes a los AVAC’s se debió recurrir a otra serie de cuestionamientos metodológicos internacionales, ya que en el momento en Colombia no hay una escala validada para medir los AVAC’s. Además la base para la realización de la evaluación económica fueron artículos internacionales debido a la falta de estudios en nuestro país por lo que los valores de efectividad pueden diferir un poco, lo que haría necesaria la realización de estudios de efectividad en el país para dar más
confianza al tratamiento con estos medicamentos. En el momento de realizar el modelo económico se tomaron los datos de PIB per cápita y taza de cambio del dólar, vigentes para el año 2014, teniendo en cuenta la variación en la tasa de cambio del dólar y el cambio que puede darse en el valor del PIB per cápita para el 2015 se tendrían que reevaluar los resultados del modelo propuesto.

10. Conclusiones

○ La efectividad y las reacciones adversas del Tocilizumab (32,6% efectividad y 6,99%) y Rituximab (31,6 % efectividad y 7,1 % RAS) son muy similares.

○ Se recomienda que se use el Rituximab como tratamiento de tercera línea para artritis Reumatoide, ya que a pesar de que el Tocilizumab presenta una mejor efectividad, no es una alternativa costo-efectiva frente al Rituximab.

○ El Tocilizumab no es costo efectivo debido a que su ICER por AVAC adicional es muy alto (2.877.779.453) y sobrepasa los 3 PIB Per cápita recomendados por la OMS.

○ Tocilizumab es costo efectivo solo si se utiliza como tratamiento de 4ta línea en AR.
11. Bibliografía


2. American College of Reumathology. [En línea]

3. Ministerio de protección Social. Guía para la evaluación de tecnologías de salud (ETS) en IPS.


40. Terres, R. Introducción a la utilización de los modelos Markov en el análisis farmacoeconómico.


44. Análisis de la variación de los costos de los medicamentos de Artritis Reumatoide en una EPS en la Ciudad de Bogotá. Becerra, C y Gómez, E. Bogotá, Colombia : s.n., 2011.


49. Ortiz, Ana, y otros, y otros. ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN ESPAÑA. Madrid, España : Sociedad Española de Reumatología, 2011.


52. How to compare the costs and benefits: evaluation of the economic evidence. NHMRC. National Health and Medical Research Council. 2001.


### Anexo 1 Cuestionario de calificación AMSTAR

<table>
<thead>
<tr>
<th>Criterio AMSTAR</th>
<th>Rituximab (Lopez 2008)</th>
<th>Tocilizumab (Zou 2009)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. ¿Se brindó un diseño “a priori”?</td>
<td>Sí</td>
<td>Sí</td>
</tr>
<tr>
<td>2. ¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos?</td>
<td>Sí</td>
<td>Sí</td>
</tr>
<tr>
<td>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?</td>
<td>Sí</td>
<td>Sí</td>
</tr>
<tr>
<td>4. ¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?</td>
<td>Sí</td>
<td>No se puede responder</td>
</tr>
<tr>
<td>5. ¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?</td>
<td>Sí</td>
<td>Sí</td>
</tr>
<tr>
<td>6. ¿Se brindaron las características de los estudios incluidos?</td>
<td>Sí</td>
<td>Sí</td>
</tr>
<tr>
<td>7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?</td>
<td>Sí</td>
<td>Sí</td>
</tr>
<tr>
<td>8. ¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones?</td>
<td>No se puede responder</td>
<td>No se puede responder</td>
</tr>
<tr>
<td>9. ¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?</td>
<td>Sí</td>
<td>Sí</td>
</tr>
<tr>
<td>10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?</td>
<td>No se puede responder</td>
<td>Sí</td>
</tr>
<tr>
<td>11. ¿Se planteó el conflicto de intereses?</td>
<td>Sí</td>
<td>Sí</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Calificación Total**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Rituximab</th>
<th>Tocilizumab</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>9/11 (82%)</td>
<td>9/11 (82%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Pregunta</th>
<th>Puntos</th>
<th>SI</th>
<th>NO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1  ¿Fue el objetivo del estudio presentado en una forma clara,</td>
<td>7</td>
<td>X</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>concreta y medible?</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2  ¿Fueron establecidas la perspectiva del pagador (de la sociedad,</td>
<td>4</td>
<td>X</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>tercer pagador, etc) y las razones para esta selección?</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3  ¿Las variables empleadas en el estudio provienen de la mejor</td>
<td>8</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>fuente de información? (ECA, Metanalisis, Consenso de experts)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4  ¿Si las estimaciones vienen de un subgrupo de análisis, fueron</td>
<td>1</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>preespecificados los grupos al inicio del estudio?</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>5  ¿La incertidumbre se maneja mediante un análisis estadístico para</td>
<td>9</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>hacer frente a sucesos aleatorios, o se realizó un análisis de</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>sensibilidad para cubrir una amplia gama de supuestos?</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>6  ¿Se realizó un análisis incremental entre las diferentes</td>
<td>6</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>alternativas de resultados y costos?</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>7  ¿Se declaró la metodología que fue utilizada para establecer los</td>
<td>5</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>outcomes (incluyendo el valor de los estados de salud y otros</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>beneficios)?</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>8  ¿El horizonte analítico incluyo todos los outcomes relevantes e</td>
<td>7</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>importantes? ¿Fueron los beneficios y costos que van más allá de un</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>año descontados (3% a 5%) y se justificó la tasa de descuento empleada?</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>9  ¿Fue la apropiada la medición de los costos correspondientes y</td>
<td>8</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>fue claramente descrita la metodología para la estimación de</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>cantidades y costos unitarios?</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>10 ¿Se estableció con claridad la principal medida de resultados (outcomes) empleado en la evaluación económica y fueron justificadas las escalas o medidas usadas?</td>
<td>6</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>11 ¿Las escalas de medición de los outcomes fueron validadas y</td>
<td>7</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>consideradas de confianza?</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>12 ¿Aparecen de manera clara y transparente el modelo económico (incluyendo la estructura), los métodos de estudio y análisis, y los componentes del numerador y el denominador?</td>
<td>8</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>13 ¿Fue la elección del modelo económico, principales supuestos y</td>
<td>7</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>limitaciones del estudio los más indicados y justificados?</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>14 ¿El autor analiza explícitamente la dirección y magnitud de los</td>
<td>6</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>posibles sesgos?</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>15 ¿Fueron las conclusiones y recomendaciones del estudio justificados y</td>
<td>8</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>basados en los resultados del estudio?</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>16 ¿Hubo una declaración que revele la fuente de financiación para el</td>
<td>3</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>estudio?</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Puntaje Total</strong></td>
<td><strong>68/100</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Pregunta</th>
<th>Puntos</th>
<th>SI</th>
<th>NO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>¿Fue el objetivo del estudio presentado en una forma clara, concreta y medible?</td>
<td>7</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿Fueron establecidas la perspectiva del pagador (de la sociedad, tercer pagador, etc) y las razones para esta selección?</td>
<td>4</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿Las variables empleadas en el estudio provienen de la mejor fuente de información? (ECA, Metanalisis, Consenso de expertos)</td>
<td>8</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿Si las estimaciones vienen de un subgrupo de análisis, fueron preespecificados los grupos al inicio del estudio?</td>
<td>1</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿La incertidumbre se maneja mediante un análisis estadístico para hacer frente a sucesos aleatorios, o se realizó un análisis de sensibilidad para cubrir una amplia gama de supuestos?</td>
<td>9</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿Se realizó un análisis incremental entre las diferentes alternativas de resultados y costos?</td>
<td>6</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿Se declaró la metodología que fue utilizada para establecer los outcomes (incluyendo el valor de los estados de salud y otros beneficios)?</td>
<td>5</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿El horizonte analítico incluyo todos los outcomes relevantes e importantes? ¿Fueron los beneficios y costos que van más allá de un año descuentados (3% a 5%) y se justificó la tasa de descuento empleada?</td>
<td>7</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿Fue la apropiada la medición de los costos correspondientes y fue claramente descrita la metodología para la estimación de cantidades y costos unitarios?</td>
<td>8</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿Se estableció con claridad la principal medida de resultados (outcomes) empleada en la evaluación económica y fueron justificadas las escalas o medidas usadas?</td>
<td>6</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿Las escalas de medición de los outcomes fueron validadas y consideradas de confianza?</td>
<td>7</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿Aparecen de manera clara y transparente el modelo económico (incluyendo la estructura), los métodos de estudio y análisis, y los componentes del numerador y el denominador?</td>
<td>8</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿Fue la elección del modelo económico, principales supuestos y limitaciones del estudio los más indicados y justificados?</td>
<td>7</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿El autor analiza explícitamente la dirección y magnitud de los posibles sesgos?</td>
<td>6</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿Fueron las conclusiones y recomendaciones del estudio justificados y basados en los resultados del estudio?</td>
<td>8</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>¿Hubo una declaración que revele la fuente de financiación para el estudio?</td>
<td>3</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Puntaje Total**: 99/100