

**COSTO EFECTIVIDAD DE TOFACITINIB VS BARICITINIB EN ARTRITIS
REUMATOIDE EN COLOMBIA**

Natali Camila Acosta Ruge

María Alejandra Arévalo Gutiérrez

Verónica Castellanos Molina

Piedad Marcela Durán Torres

Asesores

Anacaona Martínez Del Valle MD MsC BA

Yised Natalia Prieto Rayo MD

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C, Junio del 2021

**COSTO EFECTIVIDAD DE TOFACITINIB VS BARICITINIB EN ARTRITIS
REUMATOIDE EN COLOMBIA**

**Trabajo de investigación para optar al título de ESPECIALISTA EN
EPIDEMIOLOGÍA presentado por:**

Natali Camila Acosta Ruge
natali.acosta@urosario.edu.co

María Alejandra Arévalo Gutiérrez
mariaal.arevalo@urosario.edu.co

Verónica Castellanos Molina
veronica.castellanos@urosario.edu.co

Piedad Marcela Durán Torres
piedad.duran@urosario.edu.co

Asesores

Anacaona Martínez Del Valle MD MsC BA
anmartinez@ces.edu.co

Yised Natalia Prieto Rayo MD
Nataliaprieto75@gmail.com

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina
Especialización en Epidemiología
Bogotá D.C, Junio del 2021

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	6
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	8
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	9
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
2. ANTECEDENTES.....	11
3. MARCO TEÓRICO.....	13
4. OBJETIVOS	19
4.1 OBJETIVO GENERAL:.....	19
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
5. METODOLOGÍA	20
5.1 PROTOCOLO Y REGISTRO	20
5.2 POBLACION OBJETIVO	20
5.3 CONTEXTO LUGAR.....	20
5.4 PERSPECTIVA DEL ESTUDIO	20
5.5 COMPARADORES	21
5.6 HORIZONTE TEMPORAL.....	22
5.7 TASA DE DESCUENTO.....	23
5.8 SELECCIÓN DE LOS DESENLACES SANITARIOS.....	23
5.9 MEDICION DE LA EFECTIVIDAD	23
5.9.1 ESTIMACIONES BASADA EN SINTESIS DE EVIDENCIA.....	23
5.10 CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD.....	24
5.11 FUENTES DE INFORMACIÓN	24
5.12 BÚSQUEDA.....	24
5.13 SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	25
5.14 PROCESO DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN	25
5.15 ITEMS DE LA INFORMACIÓN.....	25

5.16	RIESGO DE SESGO EN ESTUDIOS INDIVIDUALES.....	25
5.17	MEDIDAS DE RESUMEN.....	26
5.18	ESTIMACION DEL USO DE RECURSOS Y COSTOS.....	26
5.19	MONEDA FECHA DE COSTOS Y CONVERSIÓN.....	27
5.20	ELECCIÓN DEL MODELO DE DECISIONES.....	27
5.22	MÉTODOS DE ANÁLISIS DEL MODELO ECONÓMICO.....	29
5.23	ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.....	29
5.23	PLAN DE DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	30
6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	30
7.	RESULTADOS.....	31
7.1	FLUJOGRAMA DE BÚSQUEDA.....	31
7.2	EVALUACIÓN DEL SESGO DE ARTÍCULOS NO ALEATORIZADOS.....	32
7.3	DESCRIPCIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DE LAS POBLACIONES.....	32
7.4	DESCRIPCIÓN DE DESENLACES DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS.....	34
7.5	COSTOS ASOCIADOS A LOS DESENLACES DE SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TOFACITINIB Y BARICITINIB DEL SISTEMA DE SALUD COLOMBIANO.....	36
8.	DISCUSIÓN.....	1
9.	CONCLUSIONES.....	5
10.	ANEXOS.....	6
11.	REFERENCIAS.....	11

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Tofacitinib y Baricitinib son tratamientos de alto costo aprobados para el manejo de artritis reumatoide (AR) en pacientes adultos, establecer la efectividad, seguridad y costos es importante para elegir del manejo y optimizar los recursos.

OBJETIVO:

Evaluar la costo-efectividad entre Tofacitinib y Baricitinib en el tratamiento de la AR en Colombia.

METODOLOGÍA

Se realizó un análisis de costo-efectividad basado en un modelo de árbol de decisiones a partir de fuentes secundarias, con una búsqueda de la literatura. Teniendo en cuenta los precios en Colombia del 2021, se realizó una evaluación económica desde la perspectiva del tercer pagador.

RESULTADOS

Posterior a la exploración de la literatura no se encontraron artículos que hicieran comparaciones cabeza a cabeza entre los dos biológicos. Se encontraron artículos que analizaban en términos de efectividad y seguridad al Baricitinib y al Tofacitinib, por lo que, se decidió hacer comparaciones indirectas entre estos en un análisis interino para poder describir los desenlaces de seguridad y efectividad estableciendo mediante un árbol de decisión los supuestos del modelo fármaco-económico, cuál es la intervención más costo efectiva. El costo de tratar 1000 pacientes con Baricitinib fue de \$ 56.631.859.200, el costo de tratar 1000 pacientes con Tofacitinib fue de \$ 32.056.043.520.

DISCUSIÓN

El Tofacitinib es la opción más costo-efectiva para el manejo de pacientes con AR naive o refractarios a las terapias convencionales. Se sugiere realizar ensayos clínicos que comparen los medicamentos con las escalas de actividad de la enfermedad.

PALABRAS CLAVES

Artralgia, biológicos, costos y análisis de costo, inhibidores de las cinasas janus, latino américa

ABSTRACT

INTRODUCTION

Tofacitinib and Baricitinib are high-cost treatments approved for the management of rheumatoid arthritis (RA) in adult patients, establishing effectiveness, safety and costs is important to choose management and optimize resources.

OBJECTIVE

To evaluate the cost-effectiveness between Tofacitinib and Baricitinib in the treatment of RA in Colombia.

METHODOLOGY

A cost-effectiveness analysis based on a decision tree model was performed from secondary sources, with a literature search. Taking into account the prices in Colombia in 2021, an economic evaluation was carried out from the perspective of the third payer.

RESULTS

After exploring the literature, no articles were found that made head-to-head comparisons between the two biologics. Articles were found that analyzed Baricitinib and Tofacitinib in terms of effectiveness and safety, so it was decided to make indirect comparisons between them in an interim analysis to be able to describe the safety and effectiveness outcomes, establishing the assumptions of the drug-economic model, what is the most cost-effective intervention. The cost of treating 1000 patients with Baricitinib was \$ 56,631,859,200, the cost of treating 1000 patients with Tofacitinib was \$ 32,056,043,520.

DISCUSSION

Tofacitinib is the most cost-effective option for the management of patients with naive RA or refractory RA to conventional therapies. It is suggested to carry out clinical trials that compare the drugs with the disease activity scales.

KEYWORD

Arthralgia, biologics, costs and cost analysis, Janus Kinase inhibitors, Latin America.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoidea (AR) es una de las principales enfermedades autoinmunes con una prevalencia mundial entre el 0.5-1% (1), afecta principalmente a mujeres económicamente activas (2,3). Se estima que 40% de los pacientes presentan discapacidad laboral a los 10 años del diagnóstico, secundario al dolor, inflamación y la destrucción ósea que genera deformación articular (4). El primer año de tratamiento de esta enfermedad en Estado Unidos puede llegar a costar aproximadamente 13.000 dólares con cualquier tipo de tratamiento y aproximadamente 36.000 dólares con tratamiento biológico (5). En Colombia se ha reportado una prevalencia de la enfermedad de 0.21% al 0.52% (6,7) y un costo de aproximadamente 42.000.000 pesos colombianos, con un equivalente en dólares de aproximadamente 1200 dólares, por cada paciente en manejo con biológicos (8).

El principal tratamiento para esta patología son los FARME (Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad) dentro de los cuales se encuentran el Metotrexato, la Hidroxicloroquina, la Sulfasalazina y la Leflunomida; los pacientes que presentan falla terapéutica a estos medicamentos tienen indicación de tratamientos biológicos (9,10). Dentro de los nuevos tratamientos biológicos aprobados para pacientes con falla terapéutica a FARME se encuentran el Baricitinib (inhibidor Janus kinasa (JAK) 1 y 2) y el Tofacitinib (inhibidor JAK 1 y 3) los cuales han mostrado eficacia similar para el manejo de este tipo de pacientes (11), además, se caracterizan por ser medicamentos con vía de administración oral, brindando comodidad a los pacientes y evitando el riesgo de reacciones en el sitio de aplicación, a diferencia de otros medicamentos biológicos. Al ser medicamentos de alto costo, impactan en gran medida los sistemas de salud, específicamente en Colombia donde actualmente existe déficit económico en el sector salud (12), por lo que se hace necesario utilizar estratégicamente los recursos, para proteger los mismos.

El Baricitinib y el Tofacitinib, son medicamentos de alto costo que han mostrado ser eficaces para tratar la AR con un método de administración cómodo y práctico para los pacientes. En Colombia el déficit económico en el sector salud hace necesario el adecuado manejo de los recursos en el ámbito clínico. Teniendo en cuenta lo anterior, la información que pretende encontrar este estudio en términos de costo-efectividad permitirá al médico tratante al momento de iniciar una terapia biológica preferir uno de los medicamentos sobre el otro, teniendo en cuenta no sólo el valor económico sino también la efectividad y seguridad. Es de resaltar, que hasta el momento hay limitada información a nivel mundial, regional o nacional donde se comparan en términos de costo-efectividad, el objetivo de este estudio fue observar si hay o no diferencias entre Tofacitinib y Baricitinib en cuanto a costo-efectividad en Colombia para el tratamiento en pacientes con AR.

1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio buscaba establecer si existe o no superioridad de un medicamento frente al otro en términos de costo-efectividad al momento de considerar iniciar terapia con un inhibidor de enzima JAK en un paciente con AR, no solo por su acción terapéutica, sino también por su costo de uso para el sistema de salud colombiano.

De lograr identificar superioridad de uno sobre el otro, se podría generar un control más efectivo y oportuno de los pacientes que han tenido falla terapéutica a los medicamentos de primera línea disminuyendo a largo plazo la morbilidad y discapacidad producto de la enfermedad, junto con el costo de las intervenciones adicionales que estos pacientes pueden llegar a requerir como terapia física, clínica del dolor, corticoides, realización de ortesis e incluso cirugías para tratar la deformidad. Teniendo en cuenta que en el 2010 el costo anual por AR en Estados Unidos fue de aproximadamente 19 billones de dólares, de los cuales 33% se da del gasto de las ausencias laborales, disminución de producción y retiro laboral, sumado a un costo adicional de aproximadamente 20 billones de dólares por el deterioro de calidad de vida y muerte prematura (5,13). Por lo que al hacer uso del medicamento más costo-

efectivo desde un principio, sería posible disminuir recursos que se podrían redirigir para el tratamiento de más pacientes y/o a otros sectores del área de la salud.

En caso de no identificar la superioridad de uno de los dos medicamentos sobre el otro, el médico tratante tendría las dos opciones a la hora de brindar un manejo sin impactar negativamente a la economía del sistema y tendría que elegir cuál usar de acuerdo con el particular de cada paciente, siendo esta una decisión informada.

Para esta investigación se realizó un estudio de costo-efectividad con base a la literatura disponible de estudios clínicos de los medicamentos en estudio en AR, junto con la información del Sistema De Información De Precios De Medicamentos (SISMED) para realizar el modelo económico.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias al comparar en términos de costo-efectividad los medicamentos Tofacitinib y Baricitinib para el tratamiento de la AR en Colombia?

A continuación, se presenta la pregunta de investigación a través de la estrategia PICOP:

Tabla 1. Estrategia PICOP.

P Pacientes con AR

I Tofacitinib

C Baricitinib

O Efectividad, infecciones y costos.

P SGSSS

***Fuente: Elaboración propia**

2. ANTECEDENTES

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica crónica que causa dolor e incapacidad, resultando de una interacción compleja entre los genes y el medio ambiente, lo que lleva a un colapso de la tolerancia inmunológica y la inflamación sinovial. Afecta entre el 0.5 a 1% de la población adulta en todo el mundo y su incidencia alcanza su punto máximo entre las edades de 50 y 75 años (7).

La AR suele afectar 3 veces más a las mujeres perimenopáusicas, lo cual se ha atribuido a la carga estrogénica, aunque también afecta a hombres de cualquier edad(14). El tratamiento de la AR tiene como objetivo lograr una rápida y sostenida remisión clínica o disminuir la actividad de la enfermedad, controlando el proceso inflamatorio subyacente minimizando y previniendo el daño articular (9). Respecto a esto, numerosos agentes son el pilar del tratamiento de la AR entre los cuales están los FARME, el más conocido por su efectividad, el Metotrexato (MTX), el cual sigue siendo el fármaco piedra angular en monoterapia o en combinación con otros. Además, se han aprobado varios FARME biológicos por los diferentes entes de regulación como Food and Drugs Administration (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA) e INVIMA (15–17).

Así, nuevos fármacos con mecanismos de acción novedosos pueden abordar las necesidades insatisfechas actuales, ya que la AR es un síndrome con diferentes subconjuntos biológicos en lugar de una entidad patológica única. Los FARME biológicos actualmente aprobados incluyen inhibidores de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) IL-1 e IL-6, y moduladores celulares que se dirigen a las células T y B, incluida una célula B quimérica auto-CD20 agente agotador (Rituximab) y un inhibidor selectivo de células T coestimulación (Abatacept). Los FARME sintéticos novedosos que inhiben selectivamente los JAK, Tofacitinib y Baricitinib, han sido aprobados respectivamente por la FDA y la EMA. A pesar del aumento de las opciones terapéuticas para el manejo de la AR, algunos pacientes no presentan mejoría clínica con las terapias

disponibles dado fallas primarias (ineficacia), secundarias (resistencia terapéutica adquirida) o efectos adversos como toxicidad al medicamento entre otros (18).

En la literatura disponible Taylor PC, et al. concluyen lo siguiente, respecto a pacientes con AR quienes no habían respondido adecuadamente al Metotrexato, el Baricitinib se asoció con mejoras clínicas significativas en comparación con placebo y Adalimumab, en una revisión del 2017 se evidenció una mejor respuesta en ACR20 (escala usada para medir la actividad de la AR) con Baricitinib con respecto al placebo. Entre estos pacientes, sólo del 15 al 18% en cada grupo de tratamiento recibieron otros FARME convencionales (19). En cuanto a costos Birnbaum H, et al refiere que las reducciones de precios pueden mejorar la costo-eficacia y la costo-efectividad del Baricitinib en pacientes con enfermedad moderada que tienen 50 años de edad, para los pacientes con una respuesta inadecuada a los FARME convencionales, una reducción de precio del 35% resulta en una relación costo-utilidad incremental de 130.998 dólares por año de vida ajustado por calidad ganado para Baricitinib en comparación con la más eficiente estrategia de tratamiento. Se requiere una reducción de precio de más del 40% para que Baricitinib logre una relación costo-utilidad incremental por debajo de 50,000 dólares por año de vida ajustado por calidad de vida en comparación con el tratamiento más eficiente. Para pacientes con respuesta inadecuada a FARME biológicos, una reducción del precio del 15% resulta en una relación costo-utilidad que incrementa 34,890 dólares por año de vida ajustado por calidad de vida ganado para Baricitinib comparado con la estrategia de tratamiento más eficaz (13).

En otra revisión de costo efectividad en el año 2019 de Baricitinib vs Adalimumab para el tratamiento de AR moderada a severa en España, los resultados de esta evaluación económica sugieren que Baricitinib, puede ser una opción de tratamiento rentable en comparación de Adalimumab 40 mg en pacientes con AR activa y que hayan tenido una respuesta inadecuada al tratamiento con FARMES convencionales (20). Por otro lado, Navarro F et al, muestran

al Tofacitinib o Xeljanz como terapia de segunda línea después del fracaso del Metotrexato y como terapia de tercera línea después del fracaso de una terapia con anti-TNF como una estrategia de tratamiento rentable y de ahorro de costos basada en los supuestos utilizados en el modelo, así mismo se indica que cambiar entre medicamentos de la misma familia puede conducir a un aumento de los costos de atención médica, sin un aumento proporcional en eficacia, por lo que sugieren cambiar a un tratamiento con un modo diferente de acción como Tofacitinib, lo cual podría ser rentable y eficaz (21).

Dado que estos medicamentos están protegidos por la exclusividad de comercialización e innovación, hay poca evidencia que refiera si uno es mejor que el otro en cuanto a costo-efectividad, por esto nace el querer realizar esta comparación en Colombia ya que los recursos son limitados y haría parte de una buena práctica clínica aportar este conocimiento.

3. MARCO TEÓRICO

1.Epidemiología y diagnóstico de la AR

La AR es una enfermedad autoinmune, crónica e inflamatoria que ataca principalmente las articulaciones, asociada a invalidez progresiva, complicaciones sistémicas, muerte temprana, y costos socioeconómicos elevados. La prevalencia es variable, pero está descrito que a nivel mundial esta es de aproximadamente 0.5 -1% (1) y se ha reportado una prevalencia a nivel nacional de 0.21% a 0.52% (6,7). Suele afectar más a las mujeres perimenopáusicas, aunque también puede afectar a hombres y puede debutar a cualquier edad (1).

Se han descrito varios factores de riesgo para la enfermedad, dentro de los principales se encuentra el tabaquismo, la exposición a sílice, agentes infecciosos como la enfermedad periodontal, deficiencia de vitamina D, obesidad, alteraciones en la flora intestinal. De los factores anteriores los más importantes son el tabaquismo y la predisposición genética, asociado a los HLA-DRB1*01 y HLA-DRB1*04 (1,14,22). Si la enfermedad no se controla se presentan erosiones óseas, que generan deformidad articular, inflamación y dolor que llevan a incapacidades, con reportes a nivel mundial de retiro laboral a los 5 años de los

pacientes por la enfermedad entre el 29% y el 50% (23). Adicionalmente la primera causa de muerte prematura es la enfermedad cardiovascular, porque presentan más riesgo de diabetes, dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial (1).

El diagnóstico de la AR es un proceso individualizado, aunque no existen criterios diagnósticos, los criterios clasificatorios que incluyen manifestaciones clínicas y serología (reactantes de fase aguda y auto anticuerpos), orientan el diagnóstico clínico, los criterios clasificatorios utilizados actualmente son de la American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism establecidos en 2010 (24). En cuanto a los síntomas, la inflamación sinovial de la articulación es la clave clínica de la AR, típicamente acompañado de rigidez matinal y sensibilidad al tacto. Es de destacar que hoy en día los avances en el entendimiento de la patogénesis de la enfermedad han permitido el avance de nuevas terapéuticas junto con diagnósticos más tempranos lo cual mejora el desenlace de esta enfermedad, Siendo menos frecuentes los desenlaces desfavorable (25).

2. Tratamiento de la AR

Hasta 1980 no existían tratamientos que controlaran la enfermedad, solo existían tratamientos sintomáticos y antiinflamatorios como los analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), sales de oro y corticoides, que no prevenía la destrucción ósea a largo plazo. Tras el descubrimiento en los 90s del uso del Metotrexato, no solo como quimioterapéutico para el tratamiento de leucemias infantiles, si no como tratamiento para la AR el manejo de esta patología ha cambiado y progresado (23).

Actualmente se recomienda un tratamiento guiado por metas (Treat to Target) donde se busca que el paciente se encuentre en remisión o con una baja actividad de la enfermedad (26). Para evaluar la actividad de la enfermedad existen varias escalas; PAS, PAS II, RAPID-3, CDAI, SDAI y DAS28, que se describen a continuación. El PAS, PAS II y el RAPID-3 hacen una valoración teniendo en cuenta el punto de vista del paciente, el CDAI realiza la evaluación teniendo en cuenta las valoraciones del médico y del paciente sobre la actividad global de la

enfermedad y el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas. El DAS28, el más usado en la práctica clínica y en estudios clínicos utiliza los reactantes de fase aguda (VSG y PCR), el número articulaciones dolorosas e inflamadas, junto con la valoración subjetiva del paciente. El SDAI utilizan la valoración global del paciente y del médico, el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas y los niveles de reactantes de fase aguda. Todas las anteriores clinimetrías dan un puntaje y de acuerdo a este se califica la actividad de la enfermedad en alta, moderada, leve o remisión (27,28), el Anexo 1 se encuentra la clasificación del DAS28.

Adicionalmente existe el score de ACR20, ACR50 y ACR70 que se usa más en los ensayos clínicos, donde se evalúa el porcentaje de mejoría de articulaciones inflamadas y dolorosas y el porcentaje de mejoría en 3 de 5 medidas (valoración global del paciente, valoración global del médico, dolor, discapacidad y reactantes de fase aguda), siendo la meta de mejoría el 20%, 50% y 70% respectivamente (29,30).

En el momento del diagnóstico, se indica como primera línea de tratamiento los FARME convencionales como lo son Metotrexato, Sulfasalazina, Leflunomida, Cloroquina e Hidroxicloroquina. Tras la terapia inicial se realiza seguimiento, considerando falla terapéutica si a los 3 meses de tratamiento no ha presentado progresión hacia las metas o si en 6 meses no ha alcanzado las metas (remisión o baja actividad de la enfermedad) y sería necesario ajustar el tratamiento (9).

Tras una falla terapéutica es importante saber si el paciente tiene factores de mal pronóstico (falla terapéutica a 2 o más FARME, presencia de erosiones óseas tempranamente, alta actividad de la enfermedad, factor reumatoide y anti citrulina positivos a títulos altos), si estos no están presentes se puede cambiar o adicionar otro FARME convencional, sin embargo si presenta estas características se recomienda adicionar un inhibidor JAK o adicionar un FARME biológico, continuando el seguimiento hasta que se logre control de la enfermedad (8). Es importante tener en cuenta que se ha reportado que para 2006 aproximadamente 26% de los pacientes usaban un medicamento biológico como

monoterapia o con Metotrexato cifra con un aumento significativo con respecto a 1999 donde solo el 3% se encontraba en tratamiento biológico (31).

Actualmente, existen diferentes tipos de FARME biológicos, dentro de los que se encuentran los inhibidores de factor de necrosis tumoral (TNF), inhibidores de IL-6 e IL-1 (18) y los inhibidores de JAK, que son los más recientes, de esto últimos por ahora existen el Filgotinib, Perficitinib, Tofacitinib, Baricitinib y Upadacitinib, estos últimos 3 aprobados por FDA para el uso en AR (9), aunque en Colombia por ahora solo se encuentran aprobados el Baricitinib y el Tofacitinib, pero existe poca información sobre cuál de los dos podría ser superior al otro en términos de control de la enfermedad y la relación con los costos en nuestro país (15). A continuación, se describirá las propiedades farmacológicas de ambos medicamentos.

5. Farmacocinética y farmacodinamia del Baricitinib

El Baricitinib es un medicamento indicado para el manejo de pacientes con AR activa de moderada a grave con poca respuesta o intolerancia a más fármacos antirreumáticos. Actúa inhibiendo selectivamente JAK 1 y JAK2, bloqueando así la señalización de las citocinas y reduciendo los niveles séricos de algunas inmunoglobulinas como la IgG, IgM e IgA y la proteína C reactiva (32,33).

La dosis de Baricitinib varía de acuerdo al particular de cada paciente y la respuesta al mismo durante el manejo entre 2 a 4 mg día (34)

La biodisponibilidad del medicamento por vía oral es de aproximadamente 80%, con un pico de la concentración en plasma a la hora, con un leve retraso de media hora si se consume con comida grasosa, con una vida media de aproximadamente 12 horas. El 50% se une a proteínas en plasma, su metabolismo se da por la enzima CYP3A4 y el 75% se elimina por vía renal y el porcentaje restante se elimina en las heces (32,33).

Los estudios clínicos mostraron mejoría significativa a las 12 y 24 semanas con dosis de 2 a 4 mg día en ACR20, ACR50, ACR70 y DAS28 en pacientes con inadecuada respuesta a los

FARMES convencionales con o sin Metotrexato y los anti TNF (35–37). Además también se encontró una mejoría significativa con dosis de 4 mg día a las 24 semanas en la actividad de la enfermedad con ACR20, ACR50, ACR70 y DAS28, en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento previo (naive), con una mejor respuesta cuando se administraba concomitante con Metotrexato (38).

En cuanto a las reacciones adversas que se pueden presentar con este medicamento se han descrito infecciones entre el 27 al 44% siendo serias del 0 al 4%, Herpes zoster del 1 al 4%, cáncer del 0 al 1%, eventos cardiovasculares mayores, como infarto o evento cerebrovascular, del 0 al 1%, cáncer de piel no melanoma del 0 al 1%, así mismo se ha observado elevación del colesterol, disminución de la hemoglobina entre el 5 al 46%, disminución de linfocitos entre el 3 al 20%, trombocitosis entre el 1 al 4%, elevación de ALT entre el 2 al 27% y neutropenia entre el 1-18%, que es dosis dependiente, especialmente con la dosis de 8 mg al día. Dentro de las infecciones las más frecuentes descritas son las del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario (34,39,40).

Este medicamento es contraindicado en pacientes embarazadas o en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad a alguno de los excipientes o principios activos como lo son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio o manitol, entre otros (34).

6. Farmacocinética y farmacodinamia del Tofacitinib

El Tofacitinib se indica en AR como monoterapia o en combinación con el Metotrexato, en pacientes con la enfermedad activa de moderada a grave que no han respondido adecuadamente a la primera línea de manejo, actúa inhibiendo las enzimas JAK1 y JAK3 previniendo la expresión génica mediada por el factor de crecimiento o la citocina y la actividad intracelular de las células inmunes, reduciendo las células natural killer CD16/56+, IgG, IgM, IgA y proteína C reactiva en suero, y aumenta las células B (41,42) .

La dosis recomendada en AR es de 5 mg, 2 veces al día de administración por vía oral, o se ajusta de acuerdo al cuadro clínico de cada paciente (41).

De acuerdo a los ensayos clínicos el Tofacitinib tiene respuesta clínica en ACR 20, ACR50 y ACR70 a las 26 semanas a una dosis de 5 a 10 mg 2 veces al día más Metotrexato, en pacientes con respuesta inadecuada a Metotrexato, otros FARMES convencionales y anti TNF (43–45). Así mismo se ha reportado mejoría de la actividad clínica en ACR 20, ACR50 y ACR70 con monoterapia en pacientes naïve y con inadecuada respuesta a FARMES convencionales a la semana 26 y 52 respectivamente (46,47).

Dentro de los eventos adversos se describe dolor de cabeza del 2.5 al 12.5%, nasofaringitis del 1.3 al 10.4%, náuseas del 0.3 al 6.1%, siendo estos tres los más comunes. Dentro de los que llevaron a suspensión del medicamento se encuentran la elevación de transaminasas del 0 al 2.9%, infecciones serias del 0 al 5.4%, dentro de las cuales se presentó neumonía, Herpes zoster, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, infecciones del tracto urinario y gastroenteritis (41,48,49).

Este medicamento se contraindica en pacientes que presentan tuberculosis activa, infecciones sintomáticas y graves como infecciones oportunistas o sepsis, insuficiencia hepática grave, estado de gestación o lactancia (41,48).

7. Costo de la AR

En cuanto a costos de la AR a nivel mundial se ha descrito que para Estados Unidos entre 2008 y 2014 el costo total de la AR fue en promedio de 46 billones de dólares anuales y de los adultos en edad productiva (de 18 a 64 años) solo el 56.1% de los que tenían AR trabajaba a comparación de la población sin AR donde el 87.9% tenía empleo (50). En contra parte para Europa para el 2006 se estimó el costo anual por paciente alrededor de 13.000 euros, siendo variable de acuerdo a si era un país del este o el oeste de Europa, pero se describe que la mayoría de este valor es de costos directos (51).

Por otro lado, a nivel nacional la AR hace parte de las patologías de la cuenta de alto costo junto con la hemofilia, la hepatitis C, el virus de inmunodeficiencia humana, la enfermedad renal crónica y el cáncer (52). Existe un estudio realizado por Pineda et al, donde se encontró que al mes un paciente en la ciudad de Medellín con AR cuesta entre \$1.300.000 y \$1.900.000 entre 2007 y 2009, resaltando que los costos de los pacientes con terapia biológica fueron 7.6 veces más que los que no recibían este tratamiento (53). En estudios realizados a nivel nacional se ha encontrado que más del 50% del costo de un paciente con AR es debido al costo directo de los medicamentos (53–55). Es evidente por lo descrito previamente que la AR es una enfermedad con elevados costos directos, sobre todo en quienes requieren tratamiento con biológicos, y que disminuye la capacidad laboral de los afectados, por lo que la elección oportuna del tratamiento más costo efectivo podría generar un ahorro significativo para el sistema de salud colombiano.

8. ¿Qué es eficacia?

La eficacia es el grado en el que una intervención desencadena un resultado beneficioso en determinadas condiciones y este puede ser evaluado por medio de un ensayo clínico controlado (56)

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la costo-efectividad entre el Tofacitinib y Baricitinib en el tratamiento de la AR en Colombia.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir características sociodemográficas y clínicas las poblaciones de pacientes en los estudios clínicos evaluados.

2. Identificar la respuesta clínica de la enfermedad de los estudios seleccionados de acuerdo con las diferentes escalas de actividad de la enfermedad en pacientes tratados con Tofacitinib y con Baricitinib.
3. Identificar los eventos adversos en los pacientes con AR tratados con Tofacitinib y Baricitinib.
4. Estimar los costos asociados a los desenlaces de seguridad y eficacia del Tofacitinib y Baricitinib del sistema de salud colombiano.

5. METODOLOGÍA

5.1 PROTOCOLO Y REGISTRO

El protocolo se escribió en base a la guía IETS (57). A continuación, se indica el número de registro y la fecha del mismo.

OSF.IO #10.17605/OSF.IO/9P58N

Fecha de registro: 22 Mayo 2021

5.2 POBLACION OBJETIVO

Pacientes con AR mayores de 18 años en tratamiento con Tofacitinib o Baricitinib naive o con falla a FARMES (medicamentos modificadores de la enfermedad).

5.3 CONTEXTO LUGAR

Tratamiento ambulatorio de consulta especializada en reumatología en Colombia.

5.4 PERSPECTIVA DEL ESTUDIO

La perspectiva de esta evaluación corresponde al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia.

5.5 COMPARADORES

En la práctica actual la AR se trata con Metotrexato como monoterapia o combinado con otros agentes sintéticos o biológicos antirreumáticos, pero la terapia de primera línea no es efectiva en todos los pacientes, por lo que se ha hecho necesario el desarrollo de nuevos medicamentos como lo son los inhibidores de JAK dentro de los cuales en el momento en el país se encuentran disponibles el Baricitinib y el Tofacitinib, a continuación se describirán los dos medicamentos a comparar en este estudio de costo-efectividad:

Baricitinib

Actúa inhibiendo selectivamente JAK 1 y JAK2, bloqueando la señalización de las citocinas y disminuyendo los niveles séricos ciertas inmunoglobulinas, evitando así progresión de la enfermedad (34).

En Colombia, en el mes de Septiembre del año 2019, el INVIMA concedió el registro sanitario al Baricitinib más conocido por su nombre comercial como Olumiant en presentación de 2 mg y 4 mg, con indicaciones para el manejo de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos que no respondieron o fueron intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y dan aval al uso como monoterapia o en combinación con otros FARME sintéticos convencionales. Además, es indicado en el manejo de dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica, es importante resaltar que este medicamento se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tal como las de tracto superior, además se hace necesario el seguimiento oportuno con paraclínicos antes del inicio de los mismos y durante el seguimiento (15).

En Estados Unidos este medicamento fue aprobado por primera vez en el año 2018 para el manejo únicamente de pacientes con AR moderada a severa que no respondieron a antagonistas de TNF en presentación de 2 mg para uso diario en monoterapia o en conjunto con metotrexato (58)

Tofacitinib

El Tofacitinib actúa inhibiendo las enzimas JAK1 y JAK3, en Colombia el Tofacitinib también conocido por su nombre comercial como Xeljanz fue aprobado en el 2018, en presentación de 10 mg y 11 mg de liberación modificada oral, con indicación en pacientes con colitis ulcerativa en actividad moderada a grave con respuesta inadecuada a azatioprina, mercaptopurina o a antagonistas del factor de necrosis tumoral y en pacientes con AR de moderada a severa activa, que no ha tenido respuesta a FARMES. Entre las precauciones y advertencias más importantes se encuentran las infecciones graves, además, se hace necesario hacer seguimiento con paraclínicos previo al inicio del mismo y durante el seguimiento a la respuesta (15).

El Tofacitinib, fue aprobado por primera vez por la FDA en el 2012 y a través del tiempo se han venido realizando diferentes modificaciones en cuanto a indicaciones, uso y precauciones, actualmente se indica en el manejo de AR, artritis psoriásica y colitis ulcerativa, en presentación de 5mg, 10mg y 11 mg (48).

Al ser el primer inhibidor JAK tuvo una gran acogida por el gremio médico y por pacientes por facilidad para toma del mismo al ser un medicamento oral, sin embargo, lo que inquieta al iniciar un manejo es el elevado costo que tiene mensual, el cual en Colombia es aproximadamente 2,500,000 pesos colombianos por mes. Por esta razón el Baricitinib se encuentra en competencia a un menor precio y resultados prometedores (33).

5.6 HORIZONTE TEMPORAL

El horizonte temporal seleccionado fue de 6 meses de seguimiento, de acuerdo con lo que se recuperó de los artículos incluidos.

5.7 TASA DE DESCUENTO

En este caso no se empleó una tasa de descuento para los costos dado que el seguimiento fue de hasta 6 meses.

5.8 SELECCIÓN DE LOS DESENLACES SANITARIOS

Se consideró determinar la efectividad mediante el análisis de los resultados de las escalas de actividad de la enfermedad y discapacidad reportados en los artículos incluidos, teniendo en cuenta el DAS28, CDAI, SDAI y ACR (Anexo 1). No obstante, en la búsqueda de la literatura no encontraron artículos primarios que coincidieran con los desenlaces para comparar dos ensayos por lo que se determinaron los desenlaces de eficacia comunes.

Se determinó la efectividad mediante el análisis del porcentaje de retención, que es el porcentaje de pacientes que continuaron con el tratamiento a lo largo del seguimiento, o el porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento a los seis meses de seguimiento, tanto en los pacientes naive como en los que habían recibido tratamiento o terapia con FARMES.

Se determinó la seguridad mediante el análisis de los resultados de los eventos adversos reportados en los artículos incluidos, se tuvo en cuenta las infecciones secundarias en pacientes con AR dado que es el evento adverso más frecuente con estos medicamentos teniendo en cuenta la metodología del estudio de Huérfano (59).

5.9 MEDICION DE LA EFECTIVIDAD

5.9.1 ESTIMACIONES BASADA EN SINTESIS DE EVIDENCIA

Para el presente estudio los desenlaces de eficacia y seguridad fueron extraídos de una revisión de literatura, en base a un algoritmo previamente desarrollado para aumentar la sensibilidad de la misma, posterior a ello se realizó una búsqueda manual para incluir artículos no captados por el algoritmo ya descrito.

5.10 CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

Para la inclusión los documentos encontrados debían tratar de estudios con pacientes con AR mayores de 18 años en tratamiento con Tofacitinib o Baricitinib naive o con previo tratamiento con FARMES. Donde se evaluó el cambio de la actividad de la enfermedad con el uso de estos. Además, se incluyeron estudios observacionales dado que no existían estudios clínicos controlados aleatorizados fase IV.

5.11 FUENTES DE INFORMACIÓN

Para la revisión de la literatura se ejecutó una búsqueda sistemática con términos MeSH y algoritmos predeterminados por los autores. Esta se realizó en bases de datos de documentos publicados (LILACS, PUBMED, SCIELO, SCOPUS, COCHRANE, MEDLINE, IBECS, OVIDSP, MEDRXIV) y bases de literatura gris como informes de investigación, documentos de sociedades científicas, informes técnicos o revistas. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual para incluir artículos que no fueron detectados por la búsqueda sistemática de la literatura.

5.12 BÚSQUEDA

Para la realización de construcción de los algoritmos de búsqueda se tomaron en cuenta cuatro términos MeSH; el primer término fue Artritis Reumatoide seguida de Baricitinib,

Tofacitinib y por último efectividad, de acuerdo con los términos se involucraron además otras alternativas en la búsqueda para los principios activos de los medicamentos. Los términos fueron combinados en las distintas fuentes de información preestablecidas por los investigadores. Posteriormente se realizó una búsqueda manual para incluir artículos que no habían sido identificados por los algoritmos (Anexo 8.3)

5.13 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Dos autores se encargaron de discriminar los artículos encontrados de acuerdo a título y resumen en la plataforma de Rayyan, los artículos seleccionados en este primer filtro fueron evaluados en su totalidad para así seleccionar los artículos a incluir usando la misma herramienta.

5.14 PROCESO DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN

Se obtuvo información de la matriz creada en Excel con información del artículo, teniendo en cuenta los comparadores Baricitinib con Tofacitinib en población mayor de 18 años que estuviera diagnosticada con AR y los desenlaces de efectividad fueron medidos según el porcentaje de retención o abandono del tratamiento, y seguridad de acuerdo con los eventos adversos infecciosos.

5.15 ITEMS DE LA INFORMACIÓN

Tabla de variables (Anexo 8.2)

5.16 RIESGO DE SESGO EN ESTUDIOS INDIVIDUALES

Ya que los estudios a incluir fueron observacionales se evaluó la presencia de riesgo de selección e información de acuerdo la herramienta ROBINS-1 (60).

5.17 MEDIDAS DE RESUMEN

Se realizó la interpretación de resultados de los estudios elegidos teniendo en cuenta el porcentaje de abandono o retención tanto en pacientes naive como en pacientes experimentados con FARMES, agrupándolos según el tipo de estudio. También se realizó un análisis en cuanto a la frecuencia de eventos adversos que generaron abandono a causa de infecciones o por otras causas con alguno de los dos tratamientos.

5.18 ESTIMACION DEL USO DE RECURSOS Y COSTOS

Se tuvo en cuenta los costos directos de ambas intervenciones, tomando el precio de una tableta de cada uno de los medicamentos del SISMED. Además, para evaluar los costos de los efectos adversos se utilizó la metodología propuesta por Huerfano (59), donde se tienen en cuenta solo las infecciones al ser el efecto adverso severo más frecuentemente asociado a este tipo de medicamentos, estableciendo un estándar de días de hospitalización y manejo antibiótico estándar (Piperacilina-Tazobactam). Los valores se recuperaron de los manuales tarifarios para la estancia hospitalaria y del SISMED para el antibiótico.

No se tuvo en cuenta los costos de las consultas de los profesionales de salud y los paraclínicos debido a que sin importar el medicamento van a requerir por igual el mismo seguimiento.

Dado que se observó como principal desenlace el porcentaje de retención y abandono, a los pacientes que abandonaron el tratamiento se estimó el costo del mismo por 3 meses con el tratamiento inicial y 3 meses con terapia alternativa, en este caso Adalimumab ya que es el principal medicamento biológico comparador en la mayoría de estudios que evalúan medicamentos para AR (19,35,61,62). A continuación, se registran los precios encontrados según lo descrito previamente (63).

Tabla 2. Precios SISMED y Manual Tarifario	
Unidad	Costo unidad
Tofacitinib (Tableta)	\$42,254
Baricitinib (Tableta)	\$75,234
Adalimumab (Ampolla)	\$1.557,590
Piperacilina/Tazobactam (Ampolla)	\$12,500
Hospitalización (Día)	\$254,400
*Fuente: Elaboración propia	

5.19 MONEDA FECHA DE COSTOS Y CONVERSIÓN

La moneda usada para el análisis de costos fue el peso colombiano en el año 2021, con un valor del dólar de 3,693 COP para el 16/06/2021.

5.20 ELECCIÓN DEL MODELO DE DECISIONES

La estrategia de decisión fue determinación de estrategia dominante. Se construyó un árbol de decisión dónde se describieron los desenlaces y los costos asociados al manejo de los pacientes, teniendo en cuenta los artículos de revisión y los costos del Sistema de Salud Colombiano.

5.21 SUPUESTOS

Se determinaron unos supuestos sobre el modelo farmacológico y sobre los eventos adversos con base a la literatura a continuación citada, estos mismos se modificaron de acuerdo a lo encontrado en los documentos incluidos.

- Las dosis de Tofacitinib fueron de 5 a 10 mg dos veces al día (VO) (64).
- Las dosis de Baricitinib es de 4 mg día (VO) en pacientes menores de 75 años (64).
- La dosis de Baricitinib es de 2 mg día (VO) en pacientes mayores de 75 años (64).
- Con ambos medicamentos se ha visto mejoría en cuanto a número de articulaciones dolorosas e inflamadas, y disminución de la actividad de la enfermedad a los 3 meses y 6 meses (64).
- Se realiza seguimiento con el reumatólogo a la semana 1 y 4 del inicio del tratamiento (64). Sin embargo, no se tuvo en cuenta los costos de las mismas y de los paraclínicos debido a que sin importar el medicamento asignado van a requerir por igual el mismo seguimiento.
- En comparación con Metotrexato una proporción mayor de pacientes alcanzó remisión cuando fue tratada con 4 mg de Baricitinib a los 3 meses (64).
- No se deben utilizar en conjunto medicamentos biológicos usando Tofacitinib o Baricitinib (64).
- La elevación de transaminasas hepáticas es un hallazgo frecuente en pacientes tratados con Baricitinib, particularmente en pacientes que usan concomitantemente medicamentos hepatotóxicos (64).
- El abandono del tratamiento con Tofacitinib o Baricitinib se define a los 3 meses de seguimiento en donde tras la falla terapéutica el manejo se cambia a Adalimumab dado que es el principal comparador de los medicamentos biológicos usados para el tratamiento de la AR (19,61,62).

INFECCIONES:

- Se tuvo en cuenta únicamente las infecciones graves las cuales están descritas en las advertencias de que expide FDA (48,58).

- Las infecciones son las reacciones adversas más frecuentes si bien es cierto que también se pueden producir neoplasias o trombosis (48,58).
- Para calcular el costo de infecciones serias el promedio de tratamiento es de 6 días de hospitalización con manejo antibiótico parenteral recomendándose el manejo con piperacilina/tazobactam 4.5 gr polvo para reconstituir a solución inyectable cada 8 horas por toda la hospitalización (59).

5.22 METODOS DE ANÁLISIS DEL MODELO ECONÓMICO

Se establecieron las probabilidades de los desenlaces de eficacia y seguridad para cada una de las intervenciones. Se determinaron los costos de cada uno de los nodos terminales y se sintetizaron los costos de los nodos principales. Se determino la intervención más costo-efectiva por estrategia dominante. No se aplicó la tasa de descuento dado que el horizonte temporal fue menor a doce meses. Se realizó un análisis de sensibilidad para determinar los escenarios en los que las intervenciones son más costo efectivas.

5.23 ANALISIS DE SENSIBILIDAD

A partir de un modelo normativo se construyeron dos escenarios uno optimista y otro pesimista, al no existir intervalos de confianza de los estimadores de los desenlaces de efectividad, dado que no se reportaron en la literatura, se utilizaron los cambios en la proporción de los pacientes naive y experimentados en el comparador para poder establecer diferentes escenarios.

5.23 PLAN DE DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados finales del estudio son presentados como proyecto de grado de los investigadores como requisito de grado de la Especialización en Epidemiología, además, será publicado en forma de artículo, incluyendo la metodología, el análisis de datos, los resultados y las conclusiones identificadas, siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA (27).

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

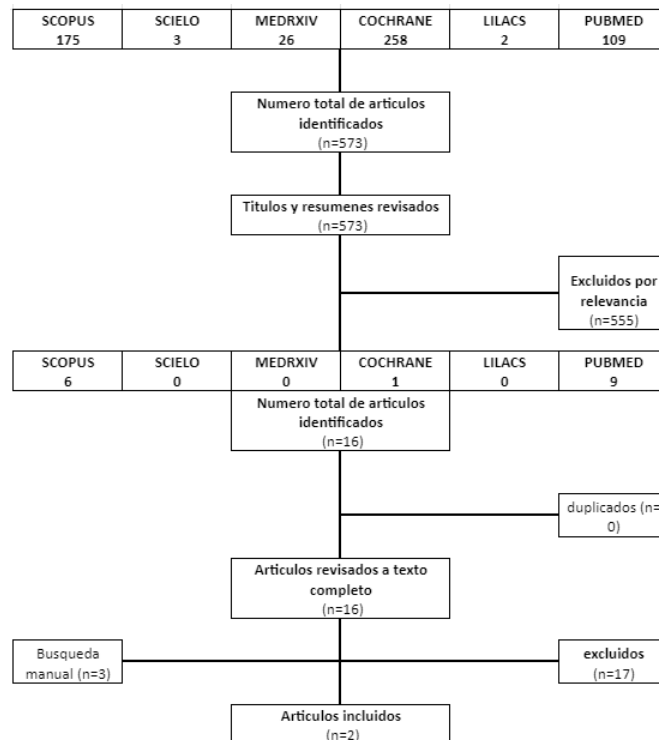
De acuerdo con la resolución colombiana número 8430 de 1993 es una investigación sin riesgo ético, ya que no se trataron datos personales (entrevistas, cuestionarios o historias clínicas), no se realizó intervenciones o modificaciones a variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de individuos, no se realizó uso de información sensible o confidencial o de riesgo de detección de mala práctica en el proceso de investigación. La información fue extraída de fuentes secundarias. Dado lo anterior no se requirió la toma del consentimiento informado. No existen conflictos de intereses por parte de los investigadores para la realización de este estudio, la información está a cargo y bajo protección de los investigadores en una matriz en Excel (65–68).

El presente estudio fue valorado y aprobado por el comité de ética de la Universidad CES (Acta número: acta261proy028) con fecha del 25 de junio 2021.

7. RESULTADOS

7.1 FLUJOGRAMA DE BÚSQUEDA

Se usaron los algoritmos descritos en metodología para realizar la búsqueda de la literatura, en cada una de las bases de datos previamente mencionadas, en dónde en primer lugar se identificaron un total de 573 artículos posteriormente, al realizar la lectura de los títulos y resúmenes se excluyeron un total de 555, permaneciendo con 16 artículos e incluyendo 3 artículos más tras la búsqueda manual, textos los cuales fueron evaluados en su totalidad excluyendo así 17 artículos para finalizar la inclusión para el análisis económico de 2 de ellos (Fig. 1). A continuación, se presenta un diagrama de flujo producto de la búsqueda de la literatura:



7.2 EVALUACIÓN DEL SESGO DE ARTÍCULOS NO ALEATORIZADOS

Tabla 3. Escala Robins-1 Identificación de Sesgo en Estudios No Aleatorizados								
	Sesgo debido a confusión	Sesgo en la selección de los participantes en el estudio	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones deseadas	Sesgo debido a falta de información	Sesgo en la medida de los desenlaces	Sesgo en la selección de los resultados reportados	
Efficacy, retention, and safety of tofacitinib in real-life: Hurbio monocentric experience								Moderado
Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study								Moderado
	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	
Evaluación		Crítico		Serio		Moderado		Bajo

*Fuente: Elaboración propia.

Se utilizó la herramienta ROBINS-1 para valorar los sesgos de los estudios incluidos clasificando cada uno por dominio y dándole una clasificación general a cada uno de los estudios donde se encontró que ambos estudios tienen un riesgo de sesgo moderado lo cual significa que, aunque estos estudios proveen evidencia sólida, para ser estudios observacionales, no pueden ser considerados similar a un ensayo clínico aleatorizado adecuadamente conducido.

7.3 DESCRIPCIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DE LAS POBLACIONES

Se observaron las poblaciones de cada uno de los artículos incluidos en el estudio en dónde de evidenciaron los hallazgos descritos en la tabla 2, donde se encontraron diferencias con respecto al tamaño de muestra, lugar de residencia y características basales identificadas en ambos estudios (69,70).

Tabla 4. Descripción sociodemográfica de las poblaciones evaluadas en los artículos incluidos.

	Efficacy and safety of Baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study	Efficacy, retention, and safety of tofacitinib in real-life: Hur-bio monocentric experience
Número de pacientes (n)	446	247
Población	Pacientes con AR activa tratados con Baricitinib residentes de Italia	Pacientes con AR activa tratados con Tofacitinib residentes de Turquía
Tiempo de recolección de los datos	Junio 2018 a Noviembre 2019	Marzo 2015 a Noviembre 2019
Dosis	4 mg s.i.d.	5 mg b.i.d.
Mujeres (n)	362	210
Hombres (n)	84	37
Edad, años (mediana, RIQ)	59 (51-67)	53.1 (41- 65)
duración de la enfermedad, años (mediana, RIQ)	9 (4-16)	11.4 (3,4- 19,4)
Naive (n)	150	137
Experimentados (n)	296	110
Tiempo de seguimiento	3, 6 y 12 meses	10,2 meses
Anti CCP positivo (n)	292	188
RA test positivo (n)	304	160
uso de glucocorticoides (n)	327	182
Articulaciones dolorosas (media, DS)	7,6 +/- 5,7	4 (7)
Articulaciones inflamadas (media, DS)	5,5 +/- 4,5	2 (4)
PCR (mg/L) (media, DS)	13,5 +/- 19,4	-
Escala análoga del dolor (0-100) (media, DS)	67 +/- 21	70 (30)
DAS28 (media, DS)	4,67 +/- 1.05	4,7 +/-1.4
CDAI (media, DS)	25.8 +/- 11.1	-
Cardiomiopatía (n, %)	56 (12,5)	-
Hipercolesterolemia (n, %)	130 (29,1)	-

hipertensión arterial (n, %)	156 (35)	74 (30,1)
Diabetes (n, %)	38 (8,5)	32 (13,0)
Cáncer (n, %)	27 (6)	-
Tuberculosis latente (n, %)	38 (8,5)	-
Antecedente de infección por virus de Herpes Zoster (n, %)	37 (8,3)	-
IMC > 30 (media, DS)	-	116 (47,0)

*Fuente: Elaboración propia, adaptado de información de Guidelli, et al y Bllgln, et al. (69,70)

7.4 DESCRIPCIÓN DE DESENLACES DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS

De acuerdo con los estudios observados se identificaron las medidas de efectividad y los eventos adversos reportados en los mismos para compararlas y seleccionar los desenlaces a usar en el estudio de costo-efectividad. Los desenlaces se presentan a continuación en la tabla 5 y 6 (69,70).

Tabla 5. Descripción desenlaces de efectividad de los artículos incluidos.

	Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study.	Efficacy, retention, and safety of tofacitinib in real-life: Hur-bio monocentric experience
Desenlaces evaluados		
Efectividad	Escala de actividad de la enfermedad 28-articulaciones (DAS28-CRP)	
	bDMARD-Naive 4,68 ± 0,99 (media, DS)	4,6 ± 1,4
	bDMARD-IR 4,67 ± 1,08 (media, DS)	4,6 ± 1,3
	Índice Actividad Clínica de la Enfermedad (CDAI)	
	bDMARD-Naive 25,8 ± 11,1 (media, DS)	-

bDMARD-IR (media, DS)	26,0 ± 11,8	-
Health Assessment Questionnaire		
bDMARD-Naive (n,%)	-	0,95 (1,10)
bDMARD-IR (n,%)	-	1,15 (1,05)
Escala visual análoga (VAS) (0-100)		
bDMARD-Naive		
3 meses (media, DS / n,%)	32 +/- 19	70 (30)
6 meses (media, DS)	26 +/- 23	-
12 meses (media, DS)	22 +/- 22	-
bDMARD-IR		
3 meses (media, DS / n,%)	41 ± 23	70 (30)
6 meses (media, DS)	35 ± 22	-
12 meses (media, DS)	31 ± 26	-

*Fuente: Elaboración propia, adaptado de información de Guidelli, et al y Bllgln, et al. (69,70)

Tabla 6. Descripción desenlaces de seguridad de los artículos incluidos.

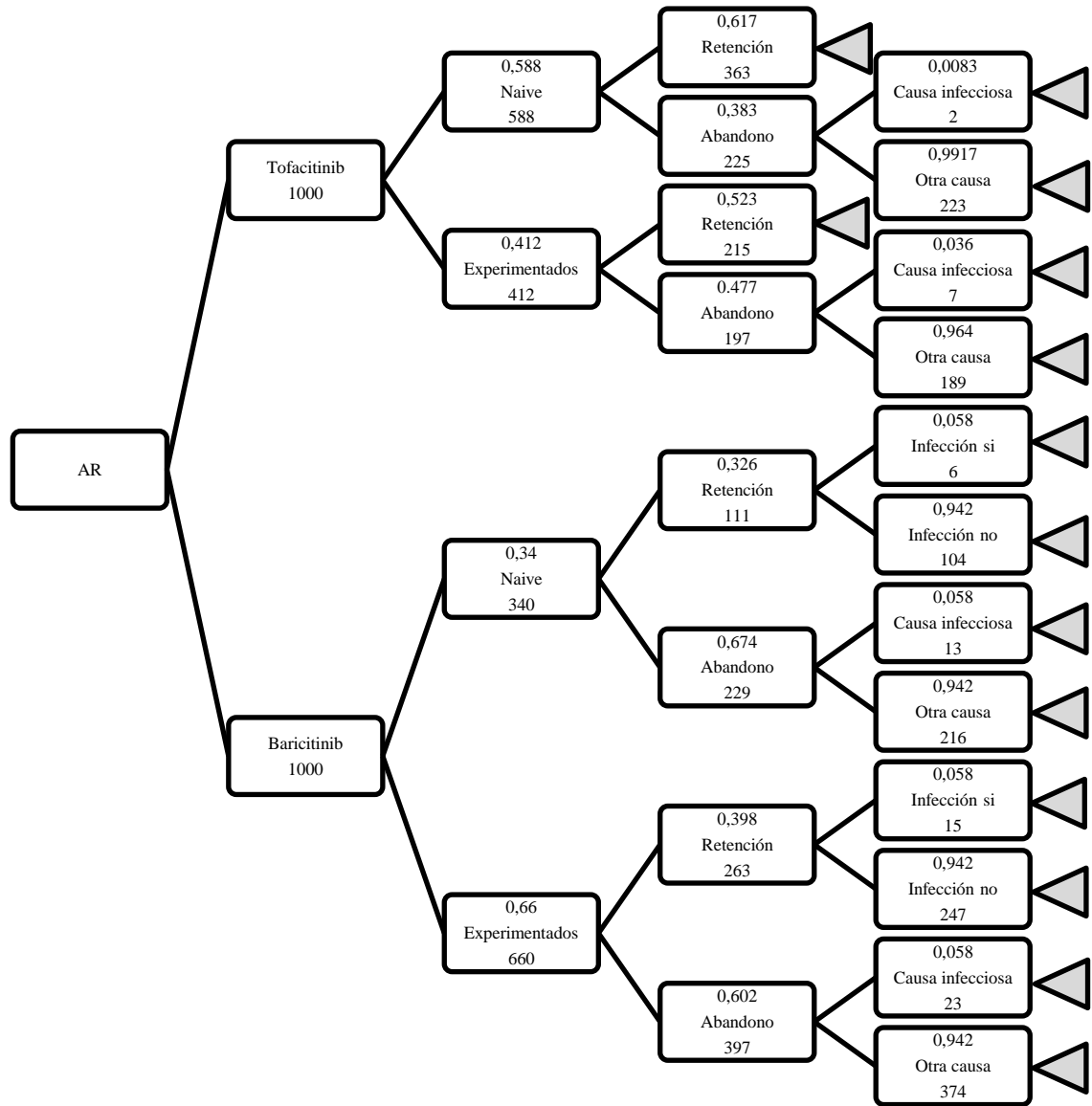
Seguridad	Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study.	Efficacy, retention, and safety of tofacitinib in real-life: Hur-bio monocentric experience
	Eventos Adversos (n)	
Eventos trombóticos	4	1
Reactivación de virus de varicela zoster (VZV)	6	1
Infecciones no VZV	20	4
Pancitopenia	2	-
Neutropenia	2	4
Leucopenia	-	1
Reacciones alérgicas - Rash	-	6

*Fuente: Elaboración propia, adaptado de información de Guidelli, et al y Blłgłn, et al. (69,70)

7.5 COSTOS ASOCIADOS A LOS DESENLACES DE SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TOFACITINIB Y BARICITINIB DEL SISTEMA DE SALUD COLOMBIANO

Teniendo en cuenta los datos encontrados en los artículos se construyó un árbol de decisión con una cohorte simulada de 1000 pacientes en cada brazo. Para el análisis de efectividad, se extrajeron los porcentajes de retención y abandono dado que ambos artículos permitían la comparación de esta variable a los 6 meses de tratamiento. Por otro lado, los datos de seguridad se extrajeron de acuerdo con las aclaraciones realizadas en la metodología en lo referente a las infecciones. A continuación, se plasma el árbol de decisión:

Figura 2. Representación de los eventos en el esquema de árbol de decisión.



* Fuente: Elaboración propia

En Tofacitinib sólo se presentó desenlace de seguridad en los pacientes experimentados que abandonaron la terapia, mientras que para cada resultado de efectividad en Baricitinib se presentó un desenlace de seguridad, que se asoció a la presencia o ausencia de infección

como reacción adversa del tratamiento ordenado y se representan por los nodos terminales mediante un triángulo con dirección hacia la izquierda. En total se obtuvo 14 nodos terminales los cuales se describen a continuación:

- Pacientes tratados con Tofacitinib naive que presentaron retención del tratamiento
- Pacientes tratados con Tofacitinib naive que abandonaron el tratamiento por causas infecciosas
- Pacientes tratados con Tofacitinib naive que abandonaron el tratamiento por otras causas diferentes a las infecciosas
- Pacientes tratados con Tofacitinib experimentado que presentaron retención del tratamiento
- Pacientes tratados con Tofacitinib experimentado que abandonaron el tratamiento por causas infecciosas
- Pacientes tratados con Tofacitinib experimentado que abandonaron el tratamiento por otras causas diferentes a las infecciosas
- Pacientes tratados con Baricitinib naive con retención del tratamiento presentaron infección
- Pacientes tratados con Baricitinib naive con retención del tratamiento que no presentaron infección
- Pacientes tratados con Baricitinib naive que abandonaron el tratamiento por causas infecciosas
- Pacientes tratados con Baricitinib naive que abandonaron el tratamiento por otras causas diferente a infecciones.
- Pacientes tratados con Baricitinib experimentado con retención del tratamiento presentaron infección
- Pacientes tratados con Baricitinib experimentado con retención del tratamiento que no presentaron infección

- Pacientes tratados con Baricitinib experimentado que abandonaron el tratamiento por causas infecciosas
- Pacientes tratados con Baricitinib experimentado que abandonaron el tratamiento por otras causas diferente a infecciones.

Tabla 7. Modelo Normativo											
Tofacitinib	1000	Naïve	0,588	588	Retención	0,617	363				
					Abandono	0,383	225	Causas infecciosas	0,0083	2	
							Otras causas	0,9917	223		
			Experimentados	0,412	412	Retención	0,523	215			
						Abandono	0,477	197	Causas infecciosas	0,036	7
								Otras causas	0,964	189	
Baricitinib	1000	Naïve	0,34	340	Retención	0,326	111	Infección si	0,058	6	
									Infección no	0,942	104
					Abandono	0,674	229	Causas infecciosas	0,058	13	
									Otras causas	0,942	216
			Experimentados	0,66	660	Retención	0,398	263	Infección si	0,058	15
									Infección no	0,942	247
						Abandono	0,602	397	Causas infecciosas	0,058	23
								Otras causas	0,942	374	

*Fuente: Elaboración propia

Se crearon 2 brazos correspondientes a cada uno de los tratamientos, cada brazo con 1000 pacientes que luego se distribuyeron entre población de pacientes naïve y población con falla terapéutica a FARMES o experimentados de acuerdo con los porcentajes que se encontraron en los artículos de referencia. Posteriormente, estos nodos se dividieron entre los pacientes que a los 6 meses continuaron el tratamiento o presentaron retención del mismo, y los pacientes que abandonaron el manejo, asignando nuevamente los porcentajes de acuerdo con lo recuperado de los artículos. Finalmente, en el caso de Tofacitinib, el ultimo nodo de abandono del tratamiento se dividió nuevamente entre abandono por causas infecciosas y no infecciosas, mientras que los últimos nodos en Baricitinib se dividieron tanto en retención y abandono en causas infecciosas y no infecciosas, debido a que en el artículo seleccionado de Baricitinib no se discriminó en general las infecciones presentadas entre grupo naïve o los

experimentados por lo que se usó el valor de infecciones reportadas para todos los escenarios de este medicamento en el nodo terminal.

Tabla 8. Análisis de Costos Modelo Normativo

Intervenciones	Desenlaces	Costos por paciente				Costos nodos				costos cohortes		excedente
		Precio base tratamiento	Estancia	Antibioticoterapia	Total	suma nodos terminales	Suma nodos iniciales seguridad y efectividad	Suma efectividad nodos terminales	Suma efectividad nodos iniciales	Costos cohorte nodos terminales	Costos cohorte nodos iniciales	
Tofacitinib	Naive Retención	\$ 7.605.720			\$ 7.605.720	\$ 15.211.440	\$ 71.307.840	\$ 15.211.440	\$ 71.307.840	\$ 5.518.649.586	\$ 32.056.043.520	-\$ 24.575.815.680
	Naive Abandono por infecciones	\$ 13.148.400	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 14.899.800					\$ 28.433.120		
	Naive Abandono por otra causa	\$ 13.148.400			\$ 13.148.400					\$ 3.397.244.014		
	Experimentado Retención	\$ 7.605.720			\$ 7.605.720	\$ 56.096.400				\$ 12.087.427.886		
	Experimentado abandono por infecciones	\$ 13.148.400	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 14.899.800					\$ 396.874.401		
	Experimentado abandono por otra causa	\$ 13.148.400			\$ 13.148.400			\$ 56.096.400		\$ 10.627.414.513		
Baricitinib	Naive Retención infección si	\$ 13.542.120	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 15.293.520	\$ 57.671.280	\$ 113.767.680	\$ 57.671.280	\$ 113.767.680	\$ 370.752.511	\$ 56.631.859.200	
	Naive Retención infección no	\$ 13.542.120			\$ 13.542.120					\$ 6.021.532.164		
	Naive Abandono por infecciones	\$ 13.148.400	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 14.899.800					\$ 766.525.130		
	Naive Abandono por otra causa	\$ 13.148.400			\$ 13.148.400					\$ 12.449.425.394		
	Experimentado Retención infección si	\$ 13.542.120	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 15.293.520	\$ 56.096.400				\$ 854.653.336		
	Experimentado Retención infección no	\$ 13.542.120			\$ 13.542.120					\$ 13.880.749.016		
	Experimentado abandono por infecciones	\$ 13.148.400	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 14.899.800					\$ 1.292.716.856		
	Experimentado abandono por otra causa	\$ 13.148.400			\$ 13.148.400			\$ 56.096.400		\$ 20.995.504.792		

*Fuente: Elaboración propia

De acuerdo con el árbol de decisiones previamente creado se inició el análisis de costo efectividad para sacar finalmente el costo de todos los nodos terminales y comparar los mismos entre las dos intervenciones para evaluar cual tratamiento es superior al otro. Esto se realizó mediante una tabla de Excel, en donde en las primeras columnas se evaluó el costo por paciente en 6 meses de acuerdo con la terapia asignada y teniendo en cuenta si continuaron o no con el medicamento y la causa del abandono del mismo, agregando los costos en los que presentaron infecciones de la respectiva hospitalización y manejo antibiótico.

Posteriormente, se realizó el cálculo de los costos de los nodos iniciales de seguridad y efectividad, la suma de la efectividad de los nodos terminales y la suma de la efectividad de los nodos iniciales. Finalmente, con lo anterior se obtuvo el costo de todos los nodos terminales de ambas cohortes, los cuales se sumaron entre cada cohorte respectiva, es decir, todos los nodos terminales del mismo medicamento se sumaron para obtener el costo del nodo inicial de ese medicamento. Una vez se obtuvo el costo del nodo inicial del Baricitinib y el del Tofacitinib se halló la diferencia entre estos los costos, como se presenta previamente en la tabla 8.

Tabla 9. Modelo Pesimista

			%	n				%	n				%	n
Tofacitinib	1000	Naïve	0,588	588	Retención	0,617	363							
					Abandono	0,383	225	Causas infecciosas	0,0083	2				
							Otras causas			0,9917	223			
			Experimentados	0,412	412	Retención	0,523	215						
						Abandono	0,477	197	Causas infecciosas	0,036	7			
								Otras causas			0,964	189		
Baricitinib	1000	Naïve	1	1000	Retención	0,326	326	Infección si	0,058	19				
							Infección no			0,942	307			
							Abandono	0,674	674	Causas infecciosas	0,058	39		
							Otras causas			0,942	635			
			Experimentados	0	0	Retención	0	0	Infección si	0	0			
								Infección no			0	0		
						Abandono	0	0	Causas infecciosas	0	0			
								Otras causas			0	0		

Tabla 10. Análisis de Costos del Modelo Pesimista

Intervenciones	Desenlaces	Costos por paciente				Costos nodos				Costos cohortes		excedente
		Precio base tratamiento	Estancia	Antibioticoterapia	Total	suma nodos terminales	Suma nodos iniciales seguridad y efectividad	Suma efectividad nodos terminales	Suma efectividad nodos iniciales	Costos cohorte nodos terminales	Costos cohorte nodos iniciales	
Tofacitinib	Naive Retención	\$ 7.605.720			\$ 7.605.720	\$ 15.211.440	\$ 71.307.840	\$ 15.211.440	\$ 71.307.840	\$ 5.518.649.586	\$ 32.056.043.520	-\$ 25.615.236.480
	Naive Abandono por infecciones	\$ 13.148.400	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 14.899.800					\$ 28.433.120		
	Naive Abandono por otra causa	\$ 13.148.400			\$ 13.148.400					\$ 3.397.244.014		
	Experimentado Retención	\$ 7.605.720			\$ 7.605.720	\$ 56.096.400				\$ 12.087.427.886		
	Experimentado abandono por infecciones	\$ 13.148.400	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 14.899.800					\$ 396.874.401		
	Experimentado abandono por otra causa	\$ 13.148.400			\$ 13.148.400			\$ 56.096.400		\$ 10.627.414.513		
Baricitinib	Naive Retención infección si	\$ 13.542.120	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 15.293.520	\$ 57.671.280	\$ 113.767.680	\$ 57.671.280	\$ 113.767.680	\$ 1.090.448.562	\$ 57.671.280.000	
	Naive Retención infección no	\$ 13.542.120			\$ 13.542.120					\$ 17.710.388.718		
	Naive Abandono por infecciones	\$ 13.148.400	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 14.899.800					\$ 2.254.485.678		
	Naive Abandono por otra causa	\$ 13.148.400			\$ 13.148.400					\$ 36.615.957.042		
	Experimentado Retención infección si	\$ 13.542.120	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 15.293.520	\$ 56.096.400				\$ 0		
	Experimentado Retención infección no	\$ 13.542.120			\$ 13.542.120					\$ 0		
	Experimentado abandono por infecciones	\$ 13.148.400	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 14.899.800					\$ 0		
	Experimentado abandono por otra causa	\$ 13.148.400			\$ 13.148.400			\$ 56.096.400		\$ 0		

*Fuente: Elaboración propia

Para la elaboración del escenario pesimista y optimista, al no contar con intervalos de confianza en los estudios de referencia, se plantearon dos escenarios en los que se propuso qué poblaciones recibían el tratamiento. En el escenario pesimista, se sugirió la administración del Baricitinib únicamente en los pacientes naive, por lo cual, se modificó el porcentaje de pacientes asignados al mismo pasando de 0,34 a 1 dado que todos los pacientes quedaron asignados como naive, sin alterar la administración del grupo con Tofacitinib, donde los porcentajes de asignación a pacientes naive y experimentados permanecieron igual (Tabla 9)

Tabla 11. Modelo Optimista

		%	n			%	n			%	n		
Tofacitinib	1000	Naïve	0,588	588	Retención	0,717	422						
					Abandono	0,283	166	Causas infecciosas	0,0083	1			
									Otras causas	0,9917	165		
			Experimentados	0,412	412	Retención	0,623	257					
					Abandono	0,377	155	Causas infecciosas	0,036	6			
								Otras causas	0,964	150			
Baricitinib	1000	Naïve	0	0	Retención	0	0	Infección si	0	0			
									Infección no	0	0		
					Abandono	0	0	Causas infecciosas	0	0			
									Otras causas	0	0		
			Experimentados	1	1000	Retención	0,498	498	Infección si	0,058	29		
								Infección no	0,942	469			
				Abandono	0,502	502	Causas infecciosas	0,058	29				
								Otras causas	0,942	473			

*Fuente: Elaboración propia

Tabla 12. Análisis de Costos Modelo Optimista

Intervenciones	Desenlaces	Costos por paciente				Costos nodos				Costos cohortes		excedente
		Precio base tratamiento	Estancia	Antibioticoterapia	Total	suma nodos terminales	Suma nodos iniciales seguridad y efectividad	Suma efectividad nodos terminales	Suma efectividad nodos iniciales	Costos cohorte nodos terminales	Costos cohorte nodos iniciales	
Tofacitinib	Naive Retención	\$ 7.605.720			\$ 7.605.720	\$ 15.211.440	\$ 71.307.840	\$ 15.211.440	\$ 71.307.840	\$ 6.413.082.258	\$ 32.056.043.520	-\$ 24.040.356.480
	Naive Abandono por infecciones	\$ 13.148.400	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 14.899.800					\$ 21.009.329		
	Naive Abandono por otra causa	\$ 13.148.400			\$ 13.148.400					\$ 2.510.235.133		
	Experimentado Retención	\$ 7.605.720			\$ 7.605.720	\$ 56.096.400				\$ 14.398.599.566		
	Experimentado abandono por infecciones	\$ 13.148.400	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 14.899.800					\$ 313.672.220		
	Experimentado abandono por otra causa	\$ 13.148.400			\$ 13.148.400			\$ 56.096.400		\$ 8.399.445.013		
Baricitinib	Naive Retención infección si	\$ 13.542.120	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 15.293.520	\$ 57.671.280	\$ 113.767.680	\$ 57.671.280	\$ 113.767.680	\$ 0	\$ 56.096.400.000	
	Naive Retención infección no	\$ 13.542.120			\$ 13.542.120					\$ 0		
	Naive Abandono por infecciones	\$ 13.148.400	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 14.899.800					\$ 0		
	Naive Abandono por otra causa	\$ 13.148.400			\$ 13.148.400					\$ 0		
	Experimentado Retención infección si	\$ 13.542.120	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 15.293.520	\$ 56.096.400				\$ 1.620.288.418		
	Experimentado Retención infección no	\$ 13.542.120			\$ 13.542.120					\$ 26.315.718.782		
	Experimentado abandono por infecciones	\$ 13.148.400	\$ 1.526.400	\$ 225.000	\$ 14.899.800					\$ 1.633.302.782		
	Experimentado abandono por otra causa	\$ 13.148.400			\$ 13.148.400			\$ 56.096.400		\$ 26.527.090.018		

*Fuente: Elaboración propia

Por otro lado, para la creación del escenario optimista, se modificó la población a la que se asignó el tratamiento con Baricitinib, sin alterar los datos del Tofacitinib, con esta modificación el porcentaje de pacientes experimentados pasó de 0,66 a 1 al convertir toda la población que recibía Baricitinib naive y experimentados en sólo pacientes con falla terapéutica a FARMES, sin participación de pacientes naive en este brazo tabla 11.

La simulación mostró mayor costo de tratamiento en el brazo de Baricitinib con un valor de \$ 56.631.859.200 en el modelo normativo, \$ 56.096.400.000 en el modelo optimista y \$57.671.280.000 en el modelo pesimista, y aunque se modificaron los datos y se crearon nuevos escenarios, previamente descritos, el Tofacitinib permanece como el tratamiento más costo efectivo para el tratamiento de la AR tanto en pacientes naive como pacientes con falla terapéutica a FARMES, presentando el siguiente costo en los diferentes modelos \$32.056.043.520.

8. DISCUSIÓN

El presente trabajo utilizó como modelo para discusión un análisis de costo-efectividad de acuerdo con información extraída de artículos que reflejan situaciones de la práctica clínica diaria en el tratamiento de AR con inhibidores de JAK. Este estudio compara dos medicamentos de alto costo, Tofacitinib y Baricitinib, disponibles actualmente en Colombia como opción de tratamiento en pacientes que requieran escalonamiento terapéutico después de no respuesta clínica a FARMES.

Es importante tener en cuenta que los pacientes con enfermedades reumatológicas como la AR, pueden no responder adecuadamente a tratamientos de primera línea, que en el caso Colombiano son los de menor costo. Estos pacientes deben tratarse de manera interdisciplinaria, ya que son pacientes que presentan progresión de la enfermedad y eventos adversos, afectando su funcionalidad y calidad de vida.

Muchos pacientes con AR con actividad de la enfermedad o con poca respuesta a FARMES que llegan a centros de atención primaria no reciben un manejo oportuno por dificultad al acceso de los servicios de salud o por el costo de las nuevas terapias. En otros casos, por el desconocimiento de la funcionalidad y efectividad de nuevos tratamientos biológicos que pueden tener un mejor rendimiento y mostrar mejor respuesta en el tratamiento de la AR. De ahí, la importancia de tener en cuenta los nuevos medicamentos disponibles en la oferta Colombiana para el manejo de la AR junto con los costos asociados a los mismos.

En este estudio para evaluar los desenlaces de efectividad se utilizó el porcentaje de continuidad o abandono de las diferentes terapias establecidas, dado que era la variable en común entre ambos estudios analizados. Además, se discriminó entre pacientes que nunca habían recibido tratamiento y pacientes que ya habían recibido al menos un tratamiento con FARMES.

Con el fin de dilucidar la costo-efectividad entre los tratamientos a nivel del Sistema General de salud Colombiano desde la perspectiva del tercer pagador, se utilizó un método de árbol de decisión y la simulación de dos cohortes, una con cada medicamento a estudio, de acuerdo con los resultados obtenidos de los artículos seleccionados. Se realizó un mapeo del sistema general de salud, con el fin de identificar costos asociados a los tratamientos y sus eventos adversos, en este caso infecciones, para finalmente comparar la efectividad y los costos del Tofacitinib y del Baricitinib e identificar la mejor alternativa en cuanto a costo-efectividad para el tratamiento de la AR en Colombia.

En cuanto al tiempo de seguimiento, los estudios incluidos llegaban hasta un año, no obstante, las variables seleccionadas hacían seguimiento en conjunto a los 6 meses, motivo por el cual el análisis se realizó en base a un tiempo de seguimiento de 6 meses para que los resultados fueran comparables.

En cuanto a la efectividad, en el análisis en el grupo de paciente naive, se observó el doble de retención en los pacientes con Tofacitinib frente a los que recibieron Baricitinib. Por otro lado, en el grupo con experiencia en FARMES, se observó una diferencia de alrededor del

12% en la retención, siendo nuevamente más alta en los pacientes que recibieron Tofacitinib. Lo cual muestra resultados similares al estudio realizado por Miyazaki et al publicado en el 2021 (71). Teniendo en cuenta que hasta el momento la evidencia sobre estas moléculas es limitada, siendo la principal fuente de información los ensayos clínicos en sus diferentes fases.

Acerca de los eventos adversos encontrados, solo se evaluaron las infecciones encontrando una baja frecuencia de las mismas, aunque se debe tener en cuenta que puede existir un subreporte de dichos eventos, en el presente estudio se evidenció una diferencia leve en cuanto al abandono de tratamiento por los eventos infecciosos, siendo este mayor en el uso con Baricitinib, pero la principal causa de abandono del tratamiento fue por motivos diferentes a procesos infecciosos.

De acuerdo con el método utilizado, descrito previamente, los resultados del análisis realizado muestran que el medicamento más costo-efectivo es el Tofacitinib, no obstante, hasta el momento no hay punto de comparación para los resultados de este análisis con otros estudios de costo-efectividad.

Se evidencia que en contraste con las recomendaciones actuales del EULAR del año 2019 (9), donde se sugiere que al iniciar un inhibidor de JAK no es relevante cuál de las dos moléculas se inicie, al incluir en el análisis los costos en el contexto Colombiano, esto difiere. Dado que como se describió los dos medicamentos no son similares entre sí para el tratamiento de la AR. Con respecto a esto se puede hipotetizar que la primera opción para considerar al iniciar un inhibidor de JAK debería ser Tofacitinib, dado su menor costo de administración y el del tratamiento de sus complicaciones.

Al no contar con intervalos de confianza en los estudios de referencia, se manipuló la población a la que se administraba el tratamiento para crear los escenarios alternos, que no cambiaron el resultado principal y de acuerdo con esto y lo ya descrito se mantiene la recomendación de preferir el uso de Tofacitinib en los pacientes con falla terapéutica a FARMES y en pacientes naive en el contexto del sistema de salud colombiano.

Se debe puntualizar que este estudio es válido principalmente para Colombia, dado que los precios de los medicamentos pueden cambiar entre países lo cual deja un margen de variación, por lo que el Baricitinib podría llegar a ser el más costo-efectivo en otro país o contexto.

En cuanto a los objetivos planteados inicialmente en el presente estudio, no se logró cumplir el objetivo de identificar la respuesta clínica de la enfermedad de acuerdo a las diferentes escalas de actividad de la misma, dado la limitación de la literatura disponible hasta el momento, que no permitía hacer la comparación requerida para el análisis de las escalas. Por lo que, se sugiere crear estudios con cohortes con seguimiento a 6 - 12 meses con las escalas de actividad de la enfermedad de AR que comparen cabeza a cabeza Baricitinib y Tofacitinib.

Como en todos los estudios hay limitaciones y fortalezas, en este caso, es de aclarar que el análisis de los eventos adversos no es muy robusto dado que sólo se incluyeron complicaciones infecciosas, por lo tanto, no se tuvo en cuenta toda la gama de efectos adversos que podrían llegar a presentarse con los medicamentos a estudio.

Otra limitación que es pertinente mencionar es que, tras la revisión de la literatura, solo se incluyeron dos artículos, uno de Italia y uno de Turquía, comparables teniendo en cuenta la población, los desenlaces y el tiempo de seguimiento. Debido a que la información fue recolectada de fuentes secundarias se presenta una debilidad de validez externa dado que, al ser estudios con grupos poblacionales de distintos continentes, sus características socioculturales pueden variar con respecto a Colombia.

Adicionalmente existe una limitante en cuanto a la interpretación de los costos obtenidos, dado que los costos de los servicios pueden variar de acuerdo con la IPS prestadora, así como puede variar la elección de antibiótico del médico tratante alejándose del antibiótico escogido como tratamiento estándar para el análisis del presente estudio. Por otro lado, es de resaltar que, en caso de presentarse complicaciones adicionales por las infecciones, se incurrirían en mayores costos no contemplados en este análisis.

Sin embargo, al ser un estudio realizado a partir de estudios observacionales con un tamaño de muestra significativo, en donde la incertidumbre disminuye, no se puede descartar la relevancia de los hallazgos para la toma de decisiones en la práctica clínica. A pesar de las limitaciones, este estudio sirve como un primer acercamiento sobre la costo-efectividad de los inhibidores de JAK en el contexto del tercer pagador en el Sistema General de Salud Colombiano.

9. CONCLUSIONES

Aunque existe un perfil diferente entre los estudios incluidos en términos de factores sociodemográficos de la población, el presente análisis nos da una visión inicial de los costos a nivel del sistema de Salud general Colombiano para reflejar cual medicamento es superior en términos de costo-efectividad.

Con los precios establecidos para el año 2021 para los medicamentos y la atención en salud de los eventos adversos desde la perspectiva del tercer pagador y un horizonte temporal de 6 meses, el uso de Tofacitinib se presenta como la opción más costo-efectiva para el manejo de pacientes con AR naive o refractarios a las terapias convencionales, sobre el Baricitinib que es la otra opción terapéutica entre los inhibidores de JAK disponibles en el momento para el tratamiento de la AR en el contexto Colombiano.

No obstante, es de resaltar que aun con los estudios no se debe dejar de un lado la individualización de la atención medica en cada paciente de acuerdo con sus características particulares, incluyendo la cobertura de su servicio de salud y la disponibilidad de los medicamentos en el momento.

A nivel mundial, es necesario realizar más ensayos clínicos que comparen Baricitinib Vs. Tofacitinib en cuanto efectividad para el tratamiento de la AR, para que la calidad de la evidencia sea más robusta. Adicionalmente, se recomienda realizar a futuro nuevos estudios de análisis de costo-efectividad con más evidencia, idealmente de ensayos clínicos, sobre los

desenlaces de efectividad midiendo los mismos con las escalas de actividad de la enfermedad ya validadas, y la inclusión del costo de todos los eventos adversos, con el fin de compararlos con los resultados acá presentados.

10. ANEXOS

10.1 ANEXO 1

DAS28	
Uso	Valorar la actividad de la AR
Variables paraclínicas	Si
PUNTAJE E INTERPRETACIÓN	
Remisión de la enfermedad	< 2.6
Baja actividad de la enfermedad	2.6 - < 3.2
Moderada actividad de la enfermedad	3.2 - 5.1
Alta actividad de la enfermedad	> 5.1

CDAI	
Uso	Valorar la actividad de la AR
Variables paraclínicas	No
PUNTAJE E INTERPRETACIÓN	
Remisión de la enfermedad	≤ 2.8
Baja actividad de la enfermedad	2.9 - 10
Moderada actividad de la enfermedad	10.1 - 22
Alta actividad de la enfermedad	> 22

SDAI	
Uso	Valorar la actividad de la AR
Variables paraclínicas	Si
PUNTAJE E INTERPRETACIÓN	
Remisión de la enfermedad	≤3.3
Baja actividad de la enfermedad	3.4 - 11
Moderada actividad de la enfermedad	11.1 - 26
Alta actividad de la enfermedad	> 26

ACR	
Uso	Medir las mejoras de los signos y los síntomas de la AR
Variables paraclínicas	No
PUNTAJE E INTERPRETACIÓN	
La AR de una persona ha mejorado un 20%	ACR20
La AR de una persona ha mejorado un 50%	ACR50
La AR de una persona ha mejorado un 70%	ACR70

10.2 TABLA DE VARIABLES

VARIABLE				CLÚSTER
NOMBRE	ETIQUETA	VALORES	PERDIDOS	
Doi	DOI	##	999	caracterización
Anpublicacion	Año de publicación	####	9	caracterización
Apprimerautor	Apellido del primer autor	ABC	999	caracterización
Nombrestudio	Nombre del estudio	ABC	999	caracterización
Idioma	Idioma	ABC	999	caracterización

GradCalidad	Gradacion de calidad	##	999	caracterización
Diseño	Diseño	ABC	999	caracterización
Objetivo	Objetivo	ABC	999	caracterización
Intervencion	intervención	0 = Tofacitinib 1 = Baricitinib	999	caracterización
Coterapia	Presencia de cotratamiento	0 = No 1 = Si	999	caracterización
Nummuestra	Numero de la muestra	### pacientes	999	caracterización
Edadmedia	Edad media pacientes al inicio del tratamiento	## años	999	caracterización
Tiemposeg	Tiempo de seguimiento promedio	## meses	999	caracterización
Tiempotto	Duración promedio del tratamiento	## meses	999	caracterización
Adherencia	Promedio de pacientes adherentes al tratamiento	### pacientes	999	caracterización
Dosisbari	Dosis de Baricitinib	##	999	caracterización
Dosisstofa	Dosis Tofacitinib	## mg	999	caracterización
Dosiscotto	Dosis con tratamiento	## mg	999	caracterización
Dosisreduc	Número de pacientes con reducción de la dosis	### pacientes	999	caracterización
Mujeres	Número de pacientes femeninas	### pacientes	999	caracterización
Hombres	Número de pacientes masculinos	### pacientes	999	caracterización
RedDAS28	reducción promedio del DAS28	##	999	Efectividad
RedSDAI	reducción promedio del SDAI	##	999	Efectividad
RedCDAI	reducción promedio del CDAI	##	999	Efectividad
RedACR	reducción promedio del ACR	##	999	Efectividad
RedHAQ	reducción promedio del HAQ-D	##	999	Efectividad
ManremCDAI	Promedio de mantenimiento de remisión CDAI	### pacientes	999	Efectividad
ManremSDAI	Promedio de mantenimiento de remisión SDAI	### pacientes	999	Efectividad
ManremACR	Promedio de mantenimiento de remisión ACR	### pacientes	999	Efectividad
ManremDAS28	Promedio de mantenimiento de remisión DAS28	### pacientes	999	Efectividad
RemCDAI	Promedio de pacientes que lograron remisión en CDAI	### pacientes	999	Efectividad
RemDAS28VSG	Promedio de pacientes que lograron remisión en DAS28	### pacientes	999	Efectividad

RemSDAI	Promedio de pacientes que lograron remisión en SDAI	### pacientes	999	Efectividad
RemACR	Promedio de pacientes que lograron remisión en ACR	### pacientes	999	Efectividad
Eatodacausa	Presencia de evento adverso por cualquier causa	0 = No 1 = Si	999	Seguridad
Tiempoea	Tiempo promedio de presentación de eventos adverso (meses)	## meses	999	Seguridad
FrMortalidad	Frecuencia de mortalidad	### pacientes	999	Seguridad
TEventosmortalidad	Tipo de eventos que causaron la muerte	ABC	999	seguridad
Einfeccion	Frecuencia de infecciones	### pacientes	999	Seguridad
Tipo infeccion	Tipo de infección presentada	ABC	999	Seguridad
Eaneuro	Frecuencia eventos adversos neurológico	### pacientes	999	Seguridad
Tipneuro	Tipo de evento neurológico	ABC	999	Seguridad
Freaseveros	Frecuencia eventos adversos severos	### pacientes	999	Seguridad
Tipeasevero	Tipo de evento adverso severo	ABC	999	Seguridad
Frotros	Frecuencia de otros eventos adversos presentados	### eventos adversos	999	Seguridad
Tipoeaotros	Tipo de otros eventos adversos presentados	ABC	999	Seguridad
FElevALT	Frecuencia de pacientes con elevación de ALT como evento adverso	### pacientes	999	Seguridad
Fcaida	Frecuencia de caídas como eventos adversos	### caídas EA	999	Seguridad
Eacreatinina	Frecuencia de elevación de creatinina como evento adverso	### pacientes	999	Seguridad
Eacolesterol	Frecuencia de elevación de colesterol como evento adverso	### pacientes	999	Seguridad
FEATerminaciónTTO	Frecuencia de eventos adversos que llevaron a terminación del tratamiento	### eventos adversos	999	Seguridad
Fleucopenia	Frecuencia de leucopenia como evento adverso	### pacientes	999	Seguridad
FGastrointestinal	Frecuencia de evento gastrointestinal	### Pacientes	999	Seguridad
TGastrointestinal	Tipo de evento gastrointestinal	ABC	999	Seguridad
FNeoplasia	Frecuencia de neoplasia como evento adverso	### pacientes	999	seguridad
TNeoplasia	Tipo de neoplasia como evento adverso	ABC	999	Seguridad
FNeutropenia	Frecuencia de neutropenia como evento adverso	### pacientes	999	Seguridad

TOsteoarticular	Tipo de desorden musculoesquelético o del tejido conectivo como efecto adverso	ABC	999	Seguridad
FOsteoarticular	Frecuencia de un desorden musculoesquelético o del tejido conectivo como efecto adverso	### pacientes	999	Seguridad
FRespiratorio	Frecuencia de evento adverso respiratorio	## pacientes	999	Seguridad
TRespiratorio	Tipo de evento adverso respiratorio	ABC	999	Seguridad
FCardiovascular	Frecuencia de evento cardiovascular	## pacientes	999	Seguridad
TCardiovascular	Tipo de evento cardiovascular	ABC	999	Seguridad
FTrombotico	Frecuencia de evento trombótico	## pacientes	999	Seguridad
Ttrombotico	Tipo de evento trombótico	ABC	999	Seguridad
Permdisc	Número de pacientes con discontinuación permanente del medicamento	### pacientes	999	Seguridad
Tempdisc	Número de pacientes con discontinuación temporal del tratamiento	### pacientes	999	Seguridad
Costodeinfección	Costo de infección	## precio	999	Costos
Costogastrointestinal	Costos ante síntomas gastrointestinales secundarios al tratamiento	## precio	999	Costos
Costohemático	Costos ante alteraciones hematológicas durante el tratamiento	## precio	999	Costos
Costohepático	Costos ante alteración de la función hepática durante el tratamiento	## precio	999	Costos
Costoinf	Costos ante presencia de infección	## precio	999	Costos
Costoneop	Costos ante presencia de neoplasia	## precio	999	Costos
Costoneuro	Costos ante presencia de alteración neurológica durante el tratamiento	## precio	999	Costos
Costoosteoarticular	Costos ante aparición de desorden musculoesquelético o del tejido conectivo	## precio	999	Costos
Costootrosea	Costos la presencia de otros eventos adversos durante el tratamiento	## precio	999	Costos
Costootrotto	Costos ante adición de tratamientos adicionales	## precio	999	Costos
Costorenal	Costos ante presencia de alteración de función renal	## precio	999	Costos
Costoresp	Costos ante alteración de función pulmonar durante el tratamiento	## precio	999	Costos
Preciobari	Precio frasco Baricitinib	## precio	999	Costos
Preciotofa	Precio frasco Tofacitinib	## precio	999	Costos

10.3 ANEXO BÚSQUEDA DE LITERATURA

Base de Datos	Algoritmo
PUBMED	((((Rheumatoid Arthritis) OR (Arthritis)) OR (Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms])) AND (((((((Tofacitinib) OR (Xeljanz)) OR (Kinase jak inhibitors)) OR (Kinase inhibitor tofacitinib)) OR ("tofacitinib" [Supplementary Concept])) OR (Janus Kinase Inhibitors[MeSH Terms])) OR ("janus kinases/antagonists and inhibitors"[MeSH Terms])) AND ((((((Baricitinib) OR (Olumiant)) OR (Kinase jak inhibitors)) OR (Janus Kinase Inhibitors[MeSH Terms])) OR ("baricitinib" [Supplementary Concept])) OR ("janus kinases/antagonists and inhibitors"[MeSH Terms]))
SCOPUS	"Rheumatoid Arthritis" OR "Arthritis" AND "Baricitinib" OR "Olumiant" OR "Kinase jak inhibitors" OR "Janus Kinase Inhibitors" AND "Tofacitinib" OR "Xeljanz" OR "Kinase jak inhibitors" OR "Kinase inhibitor tofacitinib" OR "Janus Kinase Inhibitors" AND "Clinical trials" OR "Phase IV" OR "Multicenter Study" OR "Observational Study" OR "Randomized Controlled Trial" AND "Effectiveness" AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (EXCLUDE (PUBYEAR , 2011) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 2010) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 2009) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 2008) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 2007) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 2006) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 2005) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 2003) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 2002) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 2001) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 2000) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1999)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Rheumatoid Arthritis"))
LILACS	"Rheumatoid Arthritis" OR "Arthritis" AND "Baricitinib" OR "Olumiant" OR "Kinase jak inhibitors" OR "Janus Kinase Inhibitors" AND "Tofacitinib" OR "Xeljanz" OR "Kinase jak inhibitors" OR "Kinase inhibitor tofacitinib" OR "Janus Kinase Inhibitors"
Cochrane	("rheumatoid arthritis"):ti,ab,kw OR ("arthritis"):ti,ab,kw OR (Arthritis, Rheumatoid):ti,ab,kw AND ("rheumatoid arthritis"):ti,ab,kw OR ("arthritis"):ti,ab,kw OR (Arthritis, Rheumatoid):ti,ab,kw AND (Tofacitinib):ti,ab,kw OR (Xeljanz):ti,ab,kw AND (Janus kinase inhibitor):ti,ab,kw AND (Kinase jak inhibitors):ti,ab,kw
SCIELO	((tofacitinib) OR (xeljanz)) and (((arthritis reumatoidea) OR (artrite reumatoide) OR (artrite reumatoide))
Medrxiv	(rheumatoid arthritis OR arthritis) AND (tofacitinib OR baricitinib OR Janus Kinase Inhibitors OR Olumiant OR Xeljanz)

11. REFERENCIAS

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primer [Internet]. 2018;4. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85041834443&doi=10.1038%2fnrdp.2018.1&partnerID=40&md5=29c01876e5cf3ad7a341657e67047dff>
- Intriago M, Maldonado G, Cárdenas J, Ríos C. Clinical Characteristics in Patients with Rheumatoid Arthritis: Differences between Genders. Sci World J. 3 de julio de 2019;2019:e8103812.
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. Arthritis Rheum. junio de 2010;62(6):1576-82.

4. Ma VY, Chan L, Carruthers KJ. Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain. *Arch Phys Med Rehabil.* mayo de 2014;95(5):986-995.e1.
5. Hresko A, Lin T-C, Solomon DH. Medical Care Costs Associated With Rheumatoid Arthritis in the US: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* octubre de 2018;70(10):1431-8.
6. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Artritis reumatoide, una enfermedad que afecta la productividad laboral [Internet]. Cuenta de Alto Costo. 2020 [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/artritis/artritis-reumatoide-una-enfermedad-que-afecta-la-productividad-laboral/>
7. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D, Fernández-Ávila DG, et al. Prevalencia de la artritis reumatoide en Colombia según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. *Rev Colomb Reumatol.* junio de 2019;26(2):83-7.
8. Manrique Villanueva LMP. Medicamentos biológicos, caros para tratar la artritis [Internet]. [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://unperiodico.unal.edu.co/pages/detail/medicamentos-biologicos-caros-para-tratar-la-artritis/>
9. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):S685-99.
10. Nurmohamed MT, Dijkmans BAC. Efficacy, tolerability and cost effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2005;65(5):661-94.
11. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatol U K.* 2019;58:i17-26.
12. Quintero NMAC. ADRES pagó \$3.13 billones por servicios no incluidos en el plan de beneficios en salud en 2018 [Internet]. ADRES. [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.adres.gov.co/Inicio/Noticias/Post/6150/ADRES-pagó-3-13-billones-por-servicios-no-incluidos-en-el-plan-de-beneficios-en-salud-en-2018>
13. Birnbaum H, Pike C, Kaufman R, Marynchenko M, Kidolezi Y, Cifaldi M. Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US. *Curr Med Res Opin.* enero de 2010;26(1):77-90.

14. Xu B, Lin J. Characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis in the United States: an NHANES analysis. *PeerJ*. 2017;5:e4035.
15. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Medicamentos y productos biológicos - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/medicamentos-y-productos-biologicos>
16. Anonymous. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [Internet]. Unión Europea. 2016 [citado 21 de junio de 2021]. Disponible en: https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_es
17. Research C for DE and. Drug Approvals and Databases [Internet]. FDA. FDA; 2021 [citado 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>
18. Ortiz AM, González-Álvaro I, Laffón A. Mecanismos de acción de fármacos modificadores de la evolución de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 1 de diciembre de 2001;28(10):420-7.
19. Taylor PC, Keystone EC, Van Der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Gonzaga JR, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-62.
20. Schlueter M, Finn E, Díaz S, Dilla T, Inciarte-Mundo J, Fakhouri W. Cost-effectiveness analysis of baricitinib versus adalimumab for the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Spain. *Clin Outcomes Res*. 2019;11:395-403.
21. Navarro F, Martínez-Sesmero JM, Balsa A, Peral C, Montoro M, Valderrama M, et al. Cost-effectiveness analysis of treatment sequences containing tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in Spain. *Clin Rheumatol*. 2020;39(10):2919-30.
22. Okada Y, Eyre S, Suzuki A, Kochi Y, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: 2018 status. *Ann Rheum Dis*. abril de 2019;78(4):446-53.
23. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int J Rheum Dis*. septiembre de 2016;19(9):844-51.
24. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 1 de septiembre de 2010;69(9):1580-8.
25. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 8 de diciembre de 2011;365(23):2205-19.

26. Cardiel MH. Treat to Target Strategy in Rheumatoid Arthritis: Real Benefits. *Reumatol Clínica Engl Ed.* 1 de marzo de 2013;9(2):101-5.
27. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res.* mayo de 2012;64(5):640-7.
28. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* septiembre de 2005;52(9):2625-36.
29. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* junio de 1995;38(6):727-35.
30. Felson D. A proposed revision to the ACR20: The hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis Care Res.* 2007;57(2):193-202.
31. Yazici Y, Shi N, John A. Utilization of biologic agents in rheumatoid arthritis in the United States: analysis of prescribing patterns in 16,752 newly diagnosed patients and patients new to biologic therapy. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(2):77-85.
32. Zhao X, Sheng XY, Payne CD, Zhang X, Wang F, Cui YM. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single- and Multiple-Dose Once-Daily Baricitinib in Healthy Chinese Subjects: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(8):952-60.
33. Shi JG, Chen X, Lee F, Emm T, Scherle PA, Lo Y, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(12):1354-61.
34. Agencia Europea de Medicamentos. Olumiant [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>
35. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, Gaich C, Delozier AM, Dudek A, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: Secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1853-61.
36. Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON) | EndNote Click [Internet]. [citado 28 de junio de 2021]. Disponible en: <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1136%2Fannrheumdis-2016->

209821&token=WzMwMzgyMDksljEwLjExMzYvYW5ucmhldW1kaXMtMjAxNi0yMDk4MjEiXQ.AelL5qyQVzU7KN7C0tZq6SWV7d0

37. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis.* enero de 2017;76(1):88-95.
38. van der Heijde D, Durez P, Schett G, Naredo E, Østergaard M, Meszaros G, et al. Structural damage progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate, baricitinib, or baricitinib plus methotrexate based on clinical response in the phase 3 RA-BEGIN study. *Clin Rheumatol.* septiembre de 2018;37(9):2381-90.
39. Genovese MC, Ludivico C, Beattie SD, Rooney TP, de Bono S, Smolen JS. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;10.
40. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz P-Y, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. :8.
41. CZARSKA-THORLEY D. Xeljanz [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz>
42. Krishnaswami S, Boy M, Chow V, Chan G. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single oral doses of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* marzo de 2015;4(2):83-8.
43. Heijde D van der, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559-70.
44. Kremer J, Li Z-G, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 20 de agosto de 2013;159(4):253-61.
45. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: A randomised phase 3 trial. *The Lancet.* 2013;381(9865):451-60.
46. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 19 de junio de 2014;370(25):2377-86.

47. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 9 de agosto de 2012;367(6):495-507.
48. Food And Drugs Administration. XELJANZ® (tofacitinib) tablets, for oral use XELJANZ® XR (tofacitinib) extended-release tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2012. 2012;52.
49. Fleischmann R, Kremer J, Tanaka Y, Gruben D, Kanik K, Koncz T, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: review of key Phase 2 studies. *Int J Rheum Dis*. diciembre de 2016;19(12):1216-25.
50. Hochberg MC, Cisternas MG. Rheumatoid Arthritis [Internet]. BMUS: The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States. [citado 25 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.boneandjointburden.org/fourth-edition/iiib21/rheumatoid-arthritis>
51. Lundkvist J, Kastäng F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ*. 1 de enero de 2008;8(2):49-60.
52. Artritis Reumatoide [Internet]. Cuenta de Alto Costo. [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/artritis-reumatoide/>
53. Montoya N, Gómez L, Vélez M, Rosselli D. Costos directos del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en Medellín, Colombia. *Rev Colomb Reumatol*. marzo de 2011;18(1):26-33.
54. Quintana G, Mora C, González A, Díaz JD. Financial cost of early rheumatoid arthritis in the first year medical attention: three clinical scenarios. *Biomédica*. 2009;29(1):43-50.
55. Pineda-Tamayo R, Arcila G a, Restrepo P, Tobón GJ, Camargo JF, Anaya J. Costos médicos directos de la artritis reumatoide temprana. *Rev Colomb Reumatol*. 2004;11(2):89-96.
56. Monter HAP. ¿Qué sabe usted acerca de ...eficacia y efectividad de los fármacos? :3.
57. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud I. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. [citado 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.iets.org.co/Busqueda/FrmResumen.aspx?valor=Manual>
58. Food And Drugs Administration. OLUMIANT (baricitinib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2018. 2018;(09):556.
59. Huérfano Herrera CR. Evaluación Económica del uso de medicamentos biológicos en el tratamiento de segunda línea de la Artritis Reumatoidea en Colombia, enmarcada en el análisis del proceso de inclusión del etanercept en el POS. Repositorio Universidad Nacional. enero de 2014;76.

60. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 12 de octubre de 2016;355:i4919.
61. Cohen S, Tuckwell K, Katsumoto TR, Zhao R, Galanter J, Lee C, et al. Fenebrutinib Versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Double-Blind, Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(9):1435-46.
62. Fleischmann R, Pangan AL, Song I-H, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788-800.
63. Manual tarifario de salud – Fasecolda [Internet]. [citado 19 de junio de 2021]. Disponible en: <https://fasecolda.com/ramos/soat/tarifas-y-coberturas/manual-tarifario-de-salud/>
64. Deprez V, Le Monnier L, Sobhy-Danial J-M, Grados F, Henry-Desailly I, Salomon-Goëb S, et al. Therapeutic Maintenance of Baricitinib and Tofacitinib in Real Life. *J Clin Med*. octubre de 2020;9(10):3319.
65. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 [Internet]. 1993 [citado 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Norm_Resoluciones.aspx
66. Asociación médica mundial. Declaración de Ginebra [Internet]. 2018 [citado 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-ginebra/>
67. Asociación médica mundial. Código Internacional de Ética Médica [Internet]. 2020 [citado 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/codigo-internacional-de-etica-medica/>
68. The Belmont Report [Internet]. HHS.gov. 2010 [citado 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>
69. Guidelli GM, Viapiana O, Luciano N, De Santis M, Boffini N, Quartuccio L, et al. Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. agosto de 2021;39(4):868-73.
70. BİLGİN E, CEYLAN F, DURAN E, FARİSOĞULLARI B, BÖLEK EÇ, YARDIMCI GK, et al. Efficacy, retention, and safety of tofacitinib in real-life: Hur-bio monocentric experience. *Turk J Med Sci*. 26 de febrero de 2021;51(1):297-308.
71. Miyazaki Y, Nakano K, Nakayamada S, Kubo S, Inoue Y, Fujino Y, et al. Efficacy and safety of tofacitinib versus baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice:

Analyses with propensity score-based inverse probability of treatment weighting. *Ann Rheum Dis.* 2021;