

# Maestría en Economía y Gestión de la Salud

Trabajo Final de Maestría

Autora: Mariana González

## **EVALUACIÓN ECONÓMICA DE UPADACITINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA EN ARGENTINA, AÑO 2021**

2023

Director de Tesis: Mg. Ricardo Bernztein

Citar como: González, M. (2023). *Evaluación económica de Upadacitinib para el tratamiento de la artritis reumatoidea en Argentina, año 2021*. [Trabajo final de Maestría, Universidad ISALUD]. RID ISALUD.  
<http://rid.isalud.edu.ar/handle/1/706>



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, al Dr. Ricardo Bernztein, no solo por haber aceptado dirigir esta tesis, sino por su confianza, su infinita paciencia y apoyo durante todo su desarrollo.

A Ulises Garay, que con su gran expertis desafío cada objetivo planteado.

A Dario Balan, por su rigurosidad metodológica.

A las autoridades de la Universidad ISALUD, quienes me dieron valiosas herramientas para reconocer el impacto de la economía en la salud, la importancia de la gestión y calidad en la misma.

## LISTA DE ACRÓNIMOS USADOS EN ESTE REPORTE

ABC	Análisis de Costo Beneficio (Activity Based Costing)
ACR	Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology)
ADA	Adalimumab
AIP	Análisis de Impacto Presupuestario
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
AR	Artritis Reumatoidea
AVAC	Años de vida Ajustados por calidad
AVAD	Años de vida Ajustados por Discapacidad
AVG	Años de vida ganados
AVPP	Años de Vida Potencialmente Perdidos
DADSE	Dirección de Asistencia Directa por Situaciones Especiales
DMAR	Drogas Modificadoras de la Artritis Reumatoidea
DMARb	Drogas Modificadoras de la Artritis Reumatoidea biológicas
DMARc	Drogas Modificadoras de la Artritis Reumatoidea convencionales
DMARsd	Drogas Modificadoras de la Artritis Reumatoidea sintético-dirigidas
ECCA	Ensayo Clínico Controlado Aleatorio
ECEI	Evaluación de costo efectividad incremental
EE	Evaluaciones Económicas
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency)
EQ-5D	EuroQol- Índice de 5 Dimensiones
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
EULAR	Liga Europea contra el reumatismo (European League Against Rheumatism)
EPF	Enfermedades Poco Frecuente
FDA	Agencia de Alimentos Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration)
FFAA	Fuerzas Armadas
FSR	Fondo Solidario de Redistribución
GBD	Carga Global de Enfermedad (Global Burden Disease)
HAQ	Cuestionario de evaluación física (Health Assessment Questionnaire)
IC	Intervalo de Confianza

ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
INSSJyP	Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados
JAK	Proteína Janus Quinasa (Janus Kinasa)
JAKi	Inhibidores de la Janus Kinasa.
MAC	Medicamentos de Alto Costo
MTX	Metotrexate
MTX-IR	Metotrexate-Inadecuada Respuesta
NICE	Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (National Institute for Health and Care Excellence)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OS	Obra Social
OSN	Obras Sociales Nacionales
OSP	Obras Sociales Provinciales
PAMI	Programa de Asistencia Médica Integral
PBI	Producto Bruto Interno
PMO	Plan Médico Obligatorio
PRO	Resultados percibidos por los pacientes (Patient Report Outcomes)
QALY	Años de vida ajustados por calidad (Quality Adjusted Life Year)
SAR	Sociedad Argentina de Reumatología
SUR	Sistema Único de Reintegro
TEV	Tromboembolismo venoso
TIM	Medicamento Inmunomodulador Dirigido (Target Immune Modulator)
TNF	Factor de Necrosis Tumoral (Tumor Necrosis Factor)
UB	Unidades Bioquímicas
UPA	Upadacitinib
USD	Moneda Oficial de Estados Unidos (United States Dollar)

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>Resumen/Abstract - Palabras clave – Link</b> -----	9
<b>1. Introducción</b> -----	17
1.1. Presentación-----	17
1.2. Tema/ Problema -----	18
1.3. Contexto -----	19
1.4. Relevancia y Justificación -----	19
<b>2. Planteamiento del Problema</b> -----	20
2.1. Formulación del Problema de la Tesis -----	20
2.2. Objetivos: General y Específicos -----	24
<b>3. Marco Teórico</b> -----	25
3.1. Artritis Reumatoidea -----	25
3.2. Estado del arte del tratamiento de la AR -----	30
3.3. Descripción de la tecnología. UPA -----	35
3.3.1. Descripción de la tecnología -----	35
3.3.2. Eficacia y seguridad -----	36
3.4. Sistema de Salud Argentino y Financiamiento del tratamiento de la AR -----	40
3.5. Evaluaciones Económicas de tecnologías de salud. Farmacoeconomía -----	44
3.6. Evaluaciones Económicas de tratamientos de la AR. Estado del Arte -----	49
<b>4. Metodología</b> -----	52
4.1. Tipo de estudio -----	52
4.2. Fuentes de información y técnicas de recolección de datos -----	52
4.3. Población -----	53
4.4. Intervención analizada en la EE -----	53
4.5 Horizonte temporal -----	53
4.6. Perspectiva de análisis -----	53
4.7. Moneda -----	53
4.8. Dimensiones, variables, indicadores -----	53
4.8.1- Investigar sobre la epidemiología de la AR, incluyendo (OE1) -----	54

4.8.1.1. Epidemiología de la AR en Argentina, Latinoamérica y a nivel global -----	54
4.8.1.2. Densidad poblacional de los pacientes con AR en Argentina -----	54
4.8.1.3. AVPP en pacientes con AR en Argentina -----	55
4.8.1.4. Pérdida de capacidad funcional de los pacientes como consecuencia de la AR en Argentina -----	56
4.8.2. Valorar la efectividad de UPA en el tratamiento de la AR como resultado en salud; basado en (OE 2) -----	57
4.8.2.1. Remisión -----	57
4.8.2.2. Años de Vida Ganados (AVG) -----	58
4.8.2.3. Años de vida ajustados por calidad (AVAC) -----	58
4.8.3. Estimar los costos directos del tratamiento de la AR con UPA en Argentina (OE 3) -----	59
4.8.3.1. Costo anual promedio de la adquisición de UPA -----	59
4.8.3.2. Costo anual de los posibles eventos adversos asociados al tratamiento con UPA -----	59
4.8.3.3. Costo anual de los principales recursos para el monitoreo de los pacientes en tratamiento con UPA -----	60
4.8.3.4. Costo directo total anual de UPA -----	61
4.8.4. Analizar la costo-efectividad de UPA comparada con ADA en pacientes con AR moderada a severa MTX-IR (OE 4) -----	61
4.8.5. Analizar la costo-utilidad de acuerdo con los umbrales propuestos y descriptos para Argentina (OE 5) -----	62
4.8.6. Análisis de Impacto Presupuestario potencial de UPA para la seguridad social (OE 6) -----	64
4.8.7. Analizar el efecto de la variación de resultados aplicando un análisis de sensibilidad -----	64
4.8.7.1. Efectividad por remisión DAS28-----	64
4.8.7.2. Costo total anual por paciente -----	64
4.8.7.3. Impacto Presupuestario a OSN -----	64
4.9. Tabla operacional metodológica -----	65
<b>5. Desarrollo -----</b>	<b>72</b>

5.1. Investigar sobre la epidemiología de la AR, incluyendo (OE1) -----	72
5.1.1. Epidemiológica de la AR en Argentina, Latinoamérica y a nivel global -----	72
5.1.2. Densidad poblacional de los pacientes con AR en Argentina -----	74
5.1.3. AVPP en pacientes con AR en Argentina -----	76
5.1.4. Pérdida de capacidad funcional de los pacientes como consecuencia de la AR en Argentina -----	76
5.2. Valorar la efectividad de UPA en el tratamiento de la AR como resultado en salud, basado en (OE 2) -----	77
5.2.1. Remisión -----	77
5.2.2. Años de Vida Ganados -----	77
5.2.3. Años de vida ajustados por calidad (AVAC) -----	78
5.3. Estimación de los costos directos del tratamiento de la AR con UPA en Argentina -----	79
5.3.1. Costo anual promedio de la adquisición de UPA -----	79
5.3.2. Costo anual de los principales eventos adversos asociados al tratamiento con UPA -----	79
5.3.3. Costo anual de los principales recursos para el monitoreo del tratamiento con UPA -----	80
5.3.4. Costo total anual del tratamiento con UPA y de su comparador, ADA -----	80
5.4. Analizar la costo efectividad UPA comparada con ADA en pacientes con AR -----	81
5.4.1. Desarrollo de fórmulas -----	81
5.5. Analizar la costo utilidad de UPA, de acuerdo con los umbrales propuestos y descriptos para Argentina -----	83
5.6. Estimación del Impacto Presupuestario de UPA en Argentina para la seguridad social -----	84
5.7. Análisis de sensibilidad -----	86
5.7.1. Efectividad por remisión DAS28 -----	86
5.7.2. Costo total anual por paciente -----	86
5.7.3. Impacto presupuestario a OSN -----	87

<b>6. Conclusiones</b> .....	89
<b>7. Discusión</b> .....	91
<b>8. Sesgos y limitaciones</b> .....	94
<b>9. Propuestas</b> .....	96
<b>10. Sugerencias para futuras investigaciones</b> .....	97
<b>11. Consideraciones finales</b> .....	98
<b>12. Referencias bibliográficas</b> .....	99
<b>13. Anexos</b> .....	111

## RESUMEN EJECUTIVO

Antecedentes: La AR es una enfermedad crónica, con una prevalencia en Argentina de 940 cada 100.000 habitantes (IC95%: 860 a 1000) y una incidencia anual de 19 casos cada 100,000 personas (IC95%, 17 a 20).

Para el tratamiento de la AR se encuentran disponibles desde DMARc a nuevas terapias como: los DMARb (ej, Adalimumab) y las DMARsd, entre ellos, Upadacitinib terapia JAKi. El problema de investigación es que se desconocen los resultados de las evaluaciones económicas de UPA para el tratamiento de la AR moderada a severa en Argentina.

- Objetivo general: Evaluar la costo- efectividad y la costo utilidad de Upadacitinib para el tratamiento de la AR en Argentina, año 2021.

Objetivos específicos (OE):

- OE 1: Investigar sobre la epidemiología de la AR, incluyendo:
  - Epidemiología de la AR en Argentina, Latinoamérica y a nivel global.
  - Densidad poblacional de los pacientes con AR en Argentina.
  - AVPP en Argentina.
  - Pérdida de capacidad funcional de los pacientes, como consecuencia de la AR en Argentina.
- OE 2: Valorar la efectividad de UPA en el tratamiento de la AR como resultado en salud, basado en:
  - Remisión.
  - AVG.
  - AVAC
- OE 3: Estimar los costos directos del tratamiento de la AR con UPA.
- OE 4: Analizar la costo efectividad de UPA comparada con ADA en pacientes con AR.
- OE 5: Analizar la costo utilidad de UPA de acuerdo con los umbrales propuestos y descriptos.
- OE 6: Estimar el Impacto Presupuestario de UPA en el subsector de la seguridad social.

Metodología: se trata de un estudio cuantitativo de evaluación económica de salud de costo efectividad, costo utilidad e impacto presupuestario. Para cada objetivo específico se aplicaron las siguientes metodologías:

OE 1: Se investigó acerca de la epidemiológica a través de una revisión sistemática de fuentes de datos secundarios.

OE 2: La valoración de la efectividad de UPA en el tratamiento de la AR como resultado en salud; basado en:

- Remisión: se utilizó como índice de remisión el DAS28. El rango de resultado va de 0 a 9.4. El hallazgo de remisión se obtiene cuando un paciente presenta un valor de DAS28 por debajo de 2.6 puntos.
- Años de Vida Ganados (AVG): se utilizó un enfoque contrafáctico donde los AVG se estimaron como la diferencia entre los AVPP sin tratamiento y los AVG luego de la intervención de UPA.
- Años de vida ajustados por calidad (AVAC): para el cálculo de utilidades se tomó como referencia los datos publicados por la literatura.

OE 3: Los costos médicos anuales incurridos en pacientes con AR de moderada a severa en tratamiento con UPA, se estimaron sumando los costos relacionados con; costo de adquisición de UPA, monitoreo del paciente y el costo de los posibles efectos adversos, calculados como una adaptación local de costos estimados en el plano internacional por micro-costeo.

OE 4: Para el ejercicio de la costo efectividad se utilizaron los datos aportados por los modelos ya desarrollados por la literatura.

La evaluación se realizó a través de la comparación entre UPA y ADA.

Tanto para UPA como para ADA, el costo total anual incluye; los costos de adquisición del medicamento, costo de los principales eventos adversos y del monitoreo del tratamiento. Como medidas de efectividad, se utilizaron: *Remisión*, índice DAS28-PCR (<2,6), como una medida subrogada y *AVG* estimados para UPA y ADA. Frente al escenarios de igualdad de efectos, se aplicó una evaluación de minimización de costos.

OE 5: Para describir los umbrales de costo-utilidad se tomó como referencia la revisión bibliográfica acerca de la evidencia empírica en estimaciones de umbrales costo-efectividad.

OE 6: Para el Análisis de Impacto Presupuestario UPA los componentes principales para el análisis fueron; la población elegible, la tasa de difusión (cuotas de

mercado) para Upadacitinib y los costos asociados a la intervención con UPA. Dicho análisis se realizó desde la perspectiva de OSN.

Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico para evaluar el resultado luego de modificar las variables: Efectividad por remisión, medido por *DAS28*, para UPA y ADA, para ello se postuló una diferencia de <25% y >50%; Costo de adquisición anual, comparado con el resultado basal, se calculó para UPA una diferencia de <15% y >5% y para el caso de ADA <40% y >10 y por último la Cuota de mercado (n° de pacientes), con una diferencia de <25% y >25%, comparado con el resultado basal de referencia.

Desarrollo:

OE 1: la prevalencia estimada en 940 cada 100.000 personas (IC95%: 0.86 a 1.02), es la más representativa de la situación en Argentina. En relación con la tasa de incidencia anual, se acordó 19 cada 100,000 personas (IC95%: 17 a 20). En relación con la epidemiología global para Latinoamérica se estima una prevalencia cercana a 1000 cada 100.000 personas con AR. De acuerdo con la Global Burden Disease, en Argentina los AVAD debido a la AR para el 2017 fueron 50.64 por 100 000 (IC95%: 37.93 a 65.01); los casos prevalentes, 304.9 por 100.000 habitantes (272.47 a 336.36); y los casos incidentes, 17.29 por 100.000 habitantes por año (15.3 a 19.2). Las muertes correspondieron a 0.47 por 100.000 habitantes en ese año.

Respecto a la densidad poblacional de los pacientes con AR en Argentina se halló un total de 376 pacientes con AR por cada médico reumatólogo especializado en Argentina. Se aprecia una mayor concentración de los profesionales reumatólogos especializados en las zonas centrales del país (Córdoba, Bs As y CABA).

Los AVPP se estiman en 1.860.000, lo que corresponde a 12 AVPP por paciente.

Se estima que 158.461 pacientes sufren pérdida de productividad laboral por impacto de la capacidad funcional de la AR.

OE 2: Se utilizó el índice de remisión DAS28 a semana 26, siendo del 41% para UPA y del 27% para ADA. En cuanto a los AVG, la diferencia entre los AVPP sin tratamiento y la AVG con UPA, a partir de un enfoque contrafáctico, resulta en un año menos de vida perdido con la intervención UPA. De acuerdo con la esperanza de vida de referencia en 63 años, y frente al hallazgo calculado para UPA, los pacientes con AR que reciban dicho tratamiento tendrán una esperanza de vida de 64 años. El resultado del indicador AVAC, hallado en los pacientes con UPA genera un total de 0,663 AVAC.

OE 3: El costo unitario de adquisición por frasco de UPA, basado en el precio de venta al público es de u\$1961, lo que significa un gasto anual de u\$23.533 por paciente-año. Para el caso de ADA, el costo promedio por vial es de u\$1932, con un gasto anual de u\$ 23.184. El costo anual de los principales eventos adversos es de u\$ de 11.716 por paciente-año y del monitoreo del tratamiento se estima en u\$98.02.

Esto significa un costo directo anual total de u\$35.448 para UPA y de u\$35.000 para ADA.

OE 4: el resultado de ECEI remisión refleja que con un incremento del costo anual de ADA a UPA de u\$347 se logra un incremento de efectividad para lograr remisión de la AR de 14% y cada unidad de mejora en remisión cuesta \$25. No fue posible realizar una ECEI para AVG ya que no existe diferencias en los efectos. Se calculó una minimización de costos entre UPA y ADA con una diferencia de u\$347.

OE 5: El valor de 0.5 a 1 PBI equivale a un umbral de u\$ 30.499 a 60.998. El resultado de costo utilidad hallado para UPA es de u\$ 50.000 por AVAC, ubicándose dentro del margen sugerido para Argentina.

OE 6: Al incorporarse UPA se espera para las OSN que al cabo de 5 años capte un 18.13% del mercado, comenzando con 1.332 pacientes en el año 1 para llegar a 7.717 en el 5<sup>to</sup> año. Los resultados reflejan un costo total inicial de u\$ 47.082.230 a u\$ 272.772.953 para el quinto año.

El costo de UPA refleja un gasto para las OSN para el 1<sup>er</sup> de u\$47.082.230 a u\$ 272.772.953 para el quinto año.

#### Conclusiones:

La AR presenta una prevalencia que no la clasifica como una enfermedad poco frecuente. Genera muchos AVPP y gran pérdida de productividad laboral.

UPA, en relación con su comparador ADA, presenta iguales AVG, pero mayor índice de remisión. Los costos de UPA y ADA son equivalentes. Cuando la ECEI se efectúa con AVG, UPA y ADA son similares. Pero si se realiza una ECEI con el índice remisión, UPA resulta más costo efectivo. Remisión se podría estimar como un mejor indicador de efectividad. La costo utilidad del UPA se ubica dentro del margen sugerido para Argentina, por debajo del límite superior del umbral como una tecnología para adoptar. IP de UPA a la OSN genera un costo financiero significativo, por lo que es importante establecer estrategias de precios convenientes para poder asignar eficientemente los recursos disponibles.

A partir de la evaluación económica de UPA en Argentina en el año 2021, este medicamento frente al estándar ADA podría ser una alternativa válida costo efectiva, destacando que la remisión es el objetivo por tratar (T2T) en la AR.

Palabras claves: Artritis Reumatoidea (AR), Remisión, drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMAR), costo efectividad, años de vida ganados (AVG), años de vida ajustados por calidad (AVAC), impacto presupuestario.

## EXECUTIVE SUMMARY

Background: RA is a chronic disease; it is estimated in Argentina to have a prevalence of 940 per 100,000 persons (95%CI: 860 to 1000) and an annual incidence of 19 cases per 100,000 persons (95%CI: 17 to 20).

For the treatment of RA are available from cDMARs, DMARb (ex, Adalimumab) and DMARsd, among them, Upadacitinib JAKi therapy. The research problem is that the results of economic evaluations of UPA for the treatment of moderate to severe RA in Argentina are unknown.

General objective: To conduct the cost-effectiveness and cost utility of Upadacitinib for the treatment of RA in Argentina, year 2021..

Specific Objectives (SO):

SO 1: To investigate RA epidemiology, including:

- Epidemiology of RA in Argentina, Latin America and globally.
- Population density of RA patients in Argentina.
- DALYs in Argentina.
- Physical disability secondary to RA in Argentina.

SO 2: Assess the effectiveness of UPA in the treatment of RA as a health outcome, based on:

- Remission.
- LYG.
- QALY

SO 3: Estimate the direct costs of RA treatment with UPA.

SO 4: To analyze the cost-effectiveness of UPA compared to ADA in patients with RA.

SO 5: To analyze the cost utility of UPA according to Argentine thresholds.

SO 6: To estimate the budget impact of UPA in the OSN.

Methodology: quantitative study of health economic evaluation that include cost-effectiveness, cost-utility, and budget impact assessment. The following methodologies were applied for each specific objective:

SO 1: Investigated the epidemiology of RA in Argentina, Latin America as a regional framework, as well as globally, through a systematic review of secondary data sources.

SO 2: effectiveness of UPA in the treatment of RA as a health outcome; based on:

- Remission: DAS28 was used as remission index. The range of outcome is from 0 to 9.4. A remission status is obtained when a patient presents a DAS28 value below 2.6 points.

- Life Years Gained (YLG): YLG was estimated as the difference between YLG without treatment and YLG after UPA treatment.

- Quality-adjusted life years (QALYs): scientific data published were used as a reference for the calculation of utilities.

SO 3: Annual direct medical costs in patient UPA treatment were estimate. That include; cost of UPA acquisition, lab monitoring and adverse effects. All assess were calculated be adapted from international micro-costs models.

SO 4: International data literature to develop a cost-effectiveness exercise was used and comparing UPA and ADA. For both, annual direct cost includes drug acquisition, cost of major adverse events and lab monitoring. As measures of effectiveness, were used: remission, DAS28 index (<2.6), as a surrogate measure and LYG for UPA and ADA. In case of equal-effects scenario, a cost-minimization evaluation was applied.

SO 5: To describe cost-utility thresholds, based on evidence on regional cost-effectiveness threshold estimates was used as a reference.

SO 6: The main key points of UPA Budget Impact Analysis were: eligible population, market shares and direct costs. Perspective of OSN was applied.

Finally, a deterministic sensitivity assess was performed to assess: effectiveness remission, measured by DAS28 for UPA and ADA, with <25% and >50% of difference was postulated; On the other hand, annual acquisition cost compared to the baseline result, <15% and >5% to UPA and <40% and >10 to ADA, was calculated. Finally, UPA

market share for UPA, with a difference of <25% and >25%, compared to the baseline reference result, was estimated.

Development:

SO 1: prevalence at 940 per 100,000 persons (IC95%: 0.86 to 1.02), and annual incidence rate, 19 per 100,000 persons (IC95%: 17 to 20), are the most representative of Argentina. In relation to Latin America, it is estimated a prevalence close to 1000 per 100,000 people with RA. According to the Global Burden Disease, in Argentina DALYs due to RA for 2017 were 50.64 per 100,000 (95%CI: 37.93 to 65.01); prevalent cases, 304.9 per 100,000 person (272.47 to 336.36); and incident cases, 17.29 per 100,000 inhabitants per year (15.3 to 19.2). Deaths corresponded to 0.47 per 100,000 persons in that year.

Regarding the Argentinian population density of patients with RA, 376 patients with RA were founded for each rheumatologist physician and are concentrated in central areas of the country (Córdoba, Buenos Aires and CABA).

AVPP are 1,860,000, which corresponds to 12 AVPP per patient.

It is estimated that 158,461 RA patients suffer loss of work productivity due to disability functional.

SO 2: DAS28 remission rate at week 26 was used, being 41% for UPA and 27% for ADA. Based on counterfactual approach, the difference between LYG without treatment and LYG with UPA, results in one less year of life lost with the UPA intervention. That way, with the UPA intervention life expectancy rises to 64 years. According to literature review, 0.663 QALYs were found in UPA patients.

SO 3: Regarding direct drug costs, the results are: UPA unit acquisition cost u\$1961 and u\$23,533 per patient-year, to ADA average cost per vial is u\$1932 and u\$23,184 per patient-year, annual cost of the main adverse events is u\$11,716 per patient-year and the cost of lab monitoring at u\$98.02, were estimated.

SO 4: ECEI remission showed that with a rise in annual cost from ADA to UPA of \$347, achieve an effectiveness RA remission of 14% and each unit of improvement has a costs of \$25. A cost minimization was calculated between UPA and ADA with a difference of u\$347.

0.5 to 1 GDP corresponds to a threshold of US\$ 30,499 to 60,998, showing UPA an accepted value, US\$ 50,000, according to thresholds.

SO 6: By incorporating UPA at OSN, are expected to capture 18.13% of the market after 5 years, starting with 1,332 patients in the first year 1 and reaching 7,717 in fifth year. The results reflect a cost of \$47,082,230 to \$272,772,953.

Conclusion:

RA has a prevalence that does not classify it as a rare disease. It generates many AVPP, and it causes a significant impact on work productivity.

UPA, in relation to ADA comparator, presents the same AVG, but a higher remission rate. UPA and ADA costs are equivalent. When ICER is performed with AVG, UPA and ADA are similar. But if an ICER is performed with remission index, UPA is more cost effective. Remission could be estimated as a better indicator of effectiveness. Utility cost found for UPA according to the thresholds is within the suggested limits, as a technology to adopt.

IP from UPA to OSN generates a significant financial cost, so it is important to establish suitable pricing strategies in order to efficiently allocate available resources.

Based on the economic evaluation of UPA in Argentina in 2021, this drug compared to the ADA standard could be a valid cost-effective alternative, highlighting that remission is the objective to treat (T2T) in RA.

Keywords: Rheumatoid Arthritis (RA), Remission, rheumatoid arthritis-modifying drugs (DMRA), cost-effectiveness, life-years gained (LYG), quality-adjusted life-years (QALYs), budget impact.

## **1. Introducción**

### **1.1. Presentación**

La Artritis Reumatoidea es una enfermedad crónica, que se caracteriza por inflamación articular y compromiso sistémico, se manifiesta en la mayoría de los casos durante los años de productividad laboral y compromete negativamente la expectativa de vida. El daño articular progresivo provoca frecuentemente discapacidad con serias limitaciones en la calidad de vida, la capacidad laboral, la función familiar y las actividades sociales.

El avance en ciencia y tecnología permitió un conocimiento más profundo de las vías fisiopatológicas inflamatorias involucradas en la AR llevando al desarrollo de nuevas terapias DMARb y DMARsd, como los JAKi, incrementándose de manera significativa el costo del tratamiento.

Es indiscutible que la calidad de vida de los pacientes con AR mejora con los nuevos tratamientos, pero a esta ventaja asociada a la cantidad y calidad de vida que se puede ganar, encontramos en contrapartida, un incremento en los costos de forma cada vez más acelerada.

Para optimizar la utilización de los escasos recursos disponibles, es esencial realizar evaluaciones económicas sistemáticas de las intervenciones de salud. De este modo, las Evaluaciones Económica de Tecnologías de la Salud, comparan costos y consecuencias de tecnologías de salud alternativas con el objetivo de ayudar a decidir dónde asignar los recursos escasos.

UPA, terapia JAKi aprobada localmente en marzo de 2020 para el tratamiento de la AR moderada a severa MTX-IR, ha sido estudiado en numerosos ensayos clínicos comparativos directos, head to head, con DMARb como ADA, Abatacept o DMARc, como metotrexate, alcanzando resultados de eficacia no inferiores e incluso superiores ante la comparación con biológicos y MTX. Numerosas agencias internacionales han sometido a UPA a evaluación económica, sin embargo, Argentina carece localmente de estos resultados.

Como médica reumatóloga pediatra, actualmente con un rol científico en el campo de la innovación y desarrollo de tratamientos en salud, los conocimientos adquiridos durante la carrera de Gestión y Economía de la Salud, en materias tales como Gestión, Sistemas de Salud, Epidemiología, Economía, Evaluación de Tecnologías, entre

otras, me permiten pensar esta investigación como un aporte con la implementación de un análisis económico de UPA, terapia recientemente introducida en el mercado Argentino para el tratamiento de la AR.

Para conocer dichos resultados es necesario investigar diferentes aspectos económicos, como son la costo-efectividad, la costo-utilidad y el impacto presupuestario de UPA para tratar a los pacientes con AR en Argentina, en el año 2021.

La tesis de investigación consta de 7 capítulos.

Capítulo 1: de manera introductoria, describe el tema/problema de estudio junto al contexto en el cual se enmarca, así como su relevancia y justificación.

Capítulo 2: se plantea el problema de estudio, se formula el objetivo general y los siete objetivos específicos de la tesis.

Capítulo 3: se desarrolla el marco teórico y se plantea la hipótesis.

Capítulo 4: se describe el tipo de estudio, el universo y las características de la muestra junto a las fuentes de información y técnica de recolección de datos efectuada, la metodología utilizada, descripción de las variables e indicadores.

Capítulo 5: se desarrollan los objetivos específicos planteados en el trabajo de investigación y se analizan los resultados encontrados.

Capítulo 6: se exponen las conclusiones del análisis realizado.

Capítulo 7: se discuten y comparan los datos obtenidos con las publicaciones de diferentes autores sobre el tema en cuestión y se plantean las propuestas de la autora para optimizar el tratamiento y manejo de la AR en Argentina.

Finalmente se presenta la bibliografía citada y consultada

En los anexos se describen los scores más frecuentemente utilizados en la AR, se presentan los resultados relacionados a la tesis de investigación, las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales para el manejo de la AR, así como los cuadros, gráficos e información complementaria.

## **1.2. Tema/Problema**

Evaluación económica de UPA en Argentina para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea, enfermedad crónica de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con compromiso sistémico. Requiere de medicamentos de alto costo, siendo UPA la más

reciente tecnología aprobada para el tratamiento de la AR. A la fecha no existen EE en Argentina de UPA.

Se desconocen la costo-efectividad y la costo utilidad, años de vida ganados ajustados por calidad, desde una perspectiva del financiador de la seguridad social. Del mismo modo, se desconoce el impacto presupuestario que implica UPA para el subsistema de Seguridad Social, OSN, de Argentina.

### **1.3. Contexto**

Se trata de una investigación de evaluación económica de una terapia JAKi, UPA, aprobada en Argentina en marzo de 2020 para el tratamiento de la AR de moderada a severa en pacientes con falla a la primer línea de terapia convencional con MTX (ANMATa, 2021). El análisis incluye a la población de Argentina, con sus diferentes subsistemas de salud, es decir, publico, seguridad social y privado, pacientes mayores de 18 años, en el contexto del año 2021.

Al momento del desarrollo de esta investigación, no existe en Argentina evaluaciones económicas de UPA, exceptuando las realizadas internamente por el laboratorio inventor de UPA, ni tampoco se encuentra listado en las priorizaciones para evaluación por CONETEC.

### **1.4. Relevancia y justificación**

La AR es un importante desafío para la salud pública; las tasas de prevalencia e incidencia aumentan globalmente, presentando Argentina un estimado de prevalencia de 940 cada 100.000 habitantes (Scublinsky et al., 2010). Debido al cambio demográfico a nivel global con una tendencia al envejecimiento de la población, este problema de salud será cada vez más frecuente. Al igual que en otras enfermedades crónicas, adquiere especial relevancia el diagnóstico temprano y el inicio precoz del tratamiento con DMAR, para reducir la carga futura de esta condición y mejorar los resultados de salud.

El tratamiento de la AR requiere un enfoque estratégico en el cual la evaluación regular de la actividad de la enfermedad impulsa cambios terapéuticos de acuerdo con dicha actividad, con el objetivo de alcanzar la baja actividad o la remisión de la enfermedad.

De acuerdo con la evidencia relevada en los estudios clínicos, UPA ha demostrado eficacia en cinco ensayos de fase III, incluyendo aquellos que no responden

suficientemente a DMARc o DMARb (Burmester et al., 2018; Genovese et al., 2018; Smolen et al., 2019; (van Vollenhoven et al., 2018; Fleischmann et al., 2019a; Fleischmann et al., 2019b;)). En el estudio SELECT COMPARE, se observaron mejoras significativas en los signos y síntomas de la AR versus placebo y ADA e inhibición de la progresión radiográfica versus placebo.

La AR afecta principalmente a la población joven, por lo que el impacto en el presupuesto de la cobertura de UPA compromete a todos los subsectores del sistema de salud argentino. Debido al elevado precio de esta tecnología y el impacto económico que implicaría la cobertura a todos los pacientes objetivos, podría ocasionar que el acceso al tratamiento sea irregular e inequitativo en el contexto del sistema de salud argentino. En este sentido considero relevante realizar un análisis de evaluación económica de UPA, ya que la utilización de estos procedimientos contribuye a la racionalidad, eficiencia y sostenibilidad del gasto farmacéutico dentro del sistema de salud.

## 2. Planteamiento del problema

### 2.1. Formulación del problema de tesis

Existe un **problema sociosanitario** relacionado con AR.

La artritis reumatoidea (AR) es una condición crónica, tratable, en gran parte debido a la expansión de numerosas drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMAR). Se estima en Argentina una prevalencia de 940 cada 100.000 habitantes (IC95%: 860 a 1000) (Scublinsky et al., 2010) y una incidencia anual de 19 casos cada 100,000 personas (IC95%, 17 a 20) (Di et al., 2016). Afecta más frecuentemente al género femenino en una proporción de 3 mujeres cada 1 hombre, siendo el pico de incidencia a los 40 años, aunque se encuentra una variación de +/-15 años. De acuerdo con los datos epidemiológicos referidos, la AR, escapa de la ley 26.689, que manifiesta que las enfermedades poco frecuentes (EPF) son las que afectan a un número reducido de personas con una prevalencia menor o igual a 1 persona de cada 2000 (Argentina.gov.ar, Ministerio de Salud/Enfermedades poco frecuentes).

La fatiga, la inflamación de las articulaciones y las deformidades son complicaciones claves de la AR que conducen a un deterioro de la capacidad física. Asimismo, la productividad laboral y las actividades de la vida diaria también pueden comprometer el bienestar emocional general de los pacientes. El tratamiento subóptimo

puede exacerbar este cuadro, causando una carga considerable para los pacientes y una tensión sustancial en los recursos sanitarios globales.

La literatura consultada revela una relación entre la actividad de la enfermedad y los costos. Autores como Kobelt et al. (2008) y Lajas et al. (2003), describen un incremento de los costos por paciente-año que va desde los €5000 para pacientes con mínimo compromiso de la capacidad funcional (HAQ-DI<0.5) a €20000 para aquellos con severa incapacidad funcional (HAQ-DI>2) (Kobelt et al., 2008; Lajas et al., 2003). Estos resultados coinciden con lo hallado en un estudio de costos de la AR en Argentina donde se demuestra una correlación entre los costos de internación por paciente-año y la severidad de la enfermedad expresada mediante el puntaje de banda HAQ-DI (Anastasia Secco et al., 2020).

Respecto al tratamiento, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (DMARc) como el metotrexato con o sin corticosteroides a corto plazo, son el tratamiento de primera línea para la AR. Para los pacientes no respondedores a DMARc o aquellos que experimentan toxicidades, el tratamiento con DMAR biológicos (DMARb) asociado a MTX o DMAR sintéticos dirigidos (DMARsd) como los JAKi, en combinación con MTX o en monoterapia, es recomendado. Actualmente se encuentran disponibles cinco agentes biológicos contra TNF, terapias biológicas que se dirigen al receptor de IL-6, IL-1, células B y co-estimulación de células T. Sin embargo, en el mundo real, las tasas de remisión o baja actividad de la enfermedad con agentes biológicos oscilan entre el 32% y el 55% a los 12 meses, lo que sugiere que aproximadamente la mitad de los pacientes con AR pueden tener grandes necesidades insatisfechas para un manejo más eficaz de la enfermedad (Yu et al., 2019). Las más recientes terapias innovadoras para el tratamiento de la AR son las terapias JAK inhibitoras, como UPA, las cuales suponen un beneficio clínico para los pacientes con AR.

Los costos medios totales anuales para el tratamiento de la AR en la era de la terapia prebiológica han sido impulsados principalmente por los costos médicos directos. Esto fue descrito por Soriano et al. (2003), quienes evaluaron, en la era de medicamentos prebiológicos, el costo de la AR en un hospital universitario de Argentina observando que el 60% de los costos totales correspondían a costos médicos directos, mientras los costos indirectos representaron un 33%. Las internaciones representaron el 73% del total de los costos médicos directos, en tanto los fármacos y los

procedimientos ambulatorios determinaron el 16% y el 8%, respectivamente (Catay et al., 2012). Resultados de estudios internacionales sobre el costo de la AR, basados en la prevalencia, en el costo de la AR en Europa (Occidental, Oriental y Central), América del Norte (Canadá y Estados Unidos), Australia, Turquía, Rusia y Sudáfrica, y combinado con indicadores económicos, revelaron que el costo anual de la enfermedad es de 45 € mil millones en Europa y 42 mil millones de euros en los Estados Unidos, o cerca de 100 mil millones de euros en los países cubiertos. El costo directo anual de la atención médica representó alrededor de € 42 mil millones, lo que significa alrededor del 1.4% del gasto total anual en atención médica (Lundkvist et al., 2008).

La llegada de la innovación tecnológica en el tratamiento de la AR aumentó entre 3 a 6 veces los costos del tratamiento farmacológico, superando así a los gastos médicos como la hospitalización, tal como lo indican estudios en EE. UU. y Europa (Michaud et al., 2012) donde se demostró un costo de u\$ 6164/año cuando se utilizan DMARc en comparación con u\$ 19,016/año con DMARb (Chevreol et al., 2014).

En Argentina, una reciente publicación sobre el uso de recursos y costos de la AR halló que el costo anual de las drogas DMAR de acuerdo con su tasa de uso fue de USD 33.936,10 por paciente, mientras que el costo por persona por eventos adversos de los tratamientos fue de USD 24.74,6, el reemplazo bilateral de rodillas fue de USD 5.276,8 y el del reemplazo total de cadera fue de USD 9.196,4 (Anastasia Secco et al., 2020). Sin embargo, en Argentina la literatura releva escasa evidencia en materia de costos de la AR.

El incremento de la facturación de los medicamentos de alto costo (MAC) afecta la sostenibilidad de la financiación del sistema de salud, por lo que, en países en vías de desarrollo, la situación económica genera por parte de los organismos de salud, una falta de suministro de la medicación en forma continua, especialmente en los medicamentos de alto costo. Argentina no escapa a esta realidad, además de las múltiples barreras que la fragmentación del sistema genera, autores locales han demostrado que solo el 11% de los candidatos a un tratamiento biológico recibían dicha terapia en un hospital público. Arturi et al. (2008) y Rolón Campuzano et al. (2018) hallaron de un análisis de 347 pacientes con diagnóstico de AR, de los cuales el 70% tenía cobertura de salud a través de la seguridad social, el 8,6% seguro privado y el 20,8% no poseía cobertura de salud; que la causa más frecuente de discontinuación del tratamiento biológico fue la falta de provisión de la medicación.

Autores motivados a estudiar la implantación de la estrategia T2T y así conocer las barreras a los cuales se enfrentan los médicos tratantes en la práctica diaria, demostraron, que la causa más frecuente en la demora del inicio del tratamiento es la gestión burocrática que demanda la solicitud de los tratamientos DMARb Y DMARs (Papasidero, 2022). Por otro lado, Dal Pra et al. (2021), halló que uno de los principales factores asociados a una mayor demora en el acceso (análisis univariado y curvas de Kaplan Meier), fueron: el menor nivel educativo, ser atendido en centros públicos versus privados, poseer certificado de discapacidad versus no tenerlo, recibir esteroides sistémicos o combinaciones de DMARc, y no contar con cobertura de salud versus tener obra social o sistema prepago. En el análisis multivariado, ajustando para varios factores, “no poseer cobertura de salud” fue la única variable que se asoció independientemente con la demora en el acceso, representando dos veces más riesgo. Citando evidencia internacional, el registro danés, DAMBIO, revela como principal causa de discontinuación a la presencia de eventos adversos, y en el registro húngaro a la ineficacia seguida de eventos adversos (Smolen et al., 2016). Estas diferencias sustanciales que contrastan el ámbito local con el internacional dejan en evidencia los posibles problemas de acceso a medicamentos de alto costo en el sistema de salud de la Argentina.

El aumento de la esperanza de vida ha elevado la frecuencia de Enfermedades musculoesqueléticas crónicas, como la Artritis Reumatoidea y los costos elevados de los tratamientos ha generado preocupación mundial durante los últimos años, declarada como la década de las enfermedades musculoesqueléticas por la OMS (Lidgren, 2003).

La AR, de manera similar a otras enfermedades crónicas, plantea la problemática de tener costos elevados relacionados al tratamiento a expensas sobre todo de la instauración de los nuevos tratamientos con DMARb y JAKi, como UPA, no obstante los costos indirectos secundarios a la discapacidad que acarrea la AR cuando esta no es controlada adecuadamente, implican un fuerte impacto económico y una gran problemática de salud pública para todos los países, especialmente los países en vías de desarrollo.

El tratamiento de la AR requiere, por tanto, un enfoque estratégico en el que la evaluación regular de la actividad de la enfermedad impulse adaptaciones terapéuticas o cambios de fármacos de acuerdo con dicha actividad (T2T, por su sigla en inglés *treat to target*/tratar al objetivo).

Las ETS son procesos de análisis dirigido a estimar el valor y la contribución relativa de cada tecnología sanitaria a la mejora de la salud individual y colectiva, teniendo en cuenta su impacto económico y social. Es interdisciplinaria y sistemática, basada en la investigación y orientada al uso del conocimiento relevante disponible sobre los problemas relacionados con el uso de una tecnología en relación con la salud y las enfermedades. Por sus métodos, que se basan en la investigación, pero también por su orientación a la toma de decisiones, la ETS está relacionada con la planificación, la administración y la gestión (National Board of Health, 2008).

UPA, aprobada localmente en abril de 2020 para el tratamiento de la AR moderada a severa MTX-IR, (ANMATb, 2021), ha sido estudiado en numerosos ensayos clínicos comparativos directos, head to head, con DMARb como ADA, Abatacept o DMARc, como MTX alcanzando resultados de eficacia no inferiores e incluso superiores ante la comparación con biológicos y MTX. Agencias internacionales han sometido a UPA a evaluación económica, sin embargo, Argentina carece de esta evaluación.

El **problema de investigación** es que se desconocen los resultados de AVG y AVAC con UPA para el tratamiento de la AR moderada a severa en Argentina. Dicho problema lleva a nuevos planteos, a saber:

- Costo directo del tratamiento con UPA.
- No se conoce la relación Costo efectividad ni tampoco la Costo-utilidad de UPA versus ADA, DMARb gold estándar en el tratamiento de la AR de moderada a severa.
- Se ignora qué impacto en el presupuesto del subsistema de Seguridad Social, OSN, podría tener dar cobertura a UPA para la población con AR.

La **pregunta de investigación** es: ¿Cuáles serían los resultados de la EE de UPA para el tratamiento de la AR en Argentina, año 2021?

## 2.2. Objetivos

### Objetivo General:

- Evaluar la costo- efectividad y la costo utilidad de Upadacitinib para el tratamiento de la AR en Argentina, año 2021.

### Objetivos Específicos:

- Investigar sobre la epidemiología de la AR, incluyendo:
  - Epidemiología de la AR en Argentina, Latinoamérica y a nivel global.

- Densidad poblacional de los pacientes con AR en Argentina.
- AVPP en Argentina.
- Pérdida de capacidad funcional de los pacientes, como consecuencia de la AR en Argentina.
- Valorar la efectividad de UPA en el tratamiento de la AR como resultado en salud, basado en:
  - Remisión.
  - AVG.
- Estimar los costos directos del tratamiento de la AR con UPA.
- Analizar la costo efectividad de UPA comparada con ADA en pacientes con AR.
- Analizar la costo utilidad de UPA de acuerdo con los umbrales propuestos y descriptos.
- Estimar el Impacto Presupuestario de UPA en el subsector de la seguridad social.

### **3. Marco Teórico**

#### **3.1. Artritis Reumatoidea**

La artritis reumatoidea es una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico. Se diagnostica por un conjunto de criterios clínicos y no existe un marcador específico como en otras enfermedades crónicas tales como la diabetes mellitus, hepatitis, etcétera (Arnett et al., 1988). Estos criterios, sin embargo, son de clasificación y no de diagnóstico, por lo tanto, la población de pacientes que cumplen criterios clínicos de AR suele ser sumamente heterogénea. Estudios a largo plazo en pacientes con AR demuestran que la mayoría desarrolla una enfermedad progresiva, con severo daño radiológico, deterioro de su capacidad funcional, incapacidad laboral y aumento significativo de la mortalidad (Pincus et al., 1984; Pincus, et al., 1994).

Como factores de riesgo, estudios observacionales encontraron sólo al tabaquismo claramente asociado con la AR (Tanaway et al., 2018), aunque han sido estudiados otros factores de riesgo como factores genéticos, hormonas, estrés, obesidad, infecciones, bacterias intestinales y dieta, estos hallazgos no han sido

concluyentes. El tabaquismo, como uno de los factores de riesgo importantes, debe controlarse con precisión y debe aplicarse en programas de prevención específico en cada país.

La evaluación de la actividad de la enfermedad es crucial en el seguimiento de pacientes. Las medidas de evaluación comprenden: la actividad de la enfermedad, la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida. Para ello tanto el Colegio Americano de Reumatología como la Liga Europea de Reumatología proponen el uso de medidas compuestas de evaluación de actividad de la enfermedad, que incluyen; recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación de la intensidad del dolor y del estado general por el paciente y por el médico tratante, reactantes de fase aguda, cuestionarios de autoevaluación y criterios de respuesta. La Tabla 1 resume los índices compuestos de evaluación de la AR, más frecuentemente usados.

**Tabla 1. Índices compuestos de evaluación de la AR**

ÍNDICE DE ACTIVIDAD	COMPONENTES INCLUIDOS	DEFINICIÓN			
		Remisión	Baja actividad	Moderada actividad	Severa actividad
<b>DAS28 (PCR o ESD)</b>	Recuento de articulaciones dolorosas (de 28) y articulaciones inflamadas (de 28), ESD o PCR (en mm o mg/dl) y evaluación global paciente (cm).	<2,6	>2,6 a >3,2	>3,2 a <5,1	>5,1
<b>SDAI</b>	Recuento de articulaciones dolorosas (de 28) y articulaciones inflamadas (de 28), evaluación global del paciente (cm), evaluación global médica (en cm) y PCR (en mg/dL).	<3,3	>3,3 a <11	>11 a <26	>26
<b>CDAI</b>	Recuento de articulaciones dolorosas (de 28), recuento de articulaciones inflamadas (de 28), evaluación global del	<2,8	>2,8 a 10	>10 a <22	>22

	paciente (en cm) y evaluación global médica (en cm).				
<b>BOOLEAN</b>	Recuento de articulaciones inflamadas (de 28), recuento de articulaciones sensibles (de 28), evaluación global del paciente y PCR (en mg/dL).	< 1	----- --	----- -	-----

Fuente: elaboración propia en base a Smolen et al. (2016)

ESD: Eritrosedimentación. PCR: Proteína C reactiva. DAS28: Índice de actividad de enfermedad 28 articulaciones (Disease activity score). SDAI: índice simplificado de actividad de enfermedad (Simplified Disease Activity Index). CDAI: Índice clínico de la actividad de la enfermedad (Clinical Disease Activity Index).

La remisión se ha establecido como el principal objetivo de tratamiento, no obstante, especialmente en aquellos pacientes con AR de larga duración, la baja actividad de la enfermedad es también considerada como un objetivo deseado para los pacientes.

El vínculo entre la AR y la mortalidad temprana ha sido documentado tiempo atrás, siendo un artículo fundamental el de Wolfe et al. publicado en 1994, quienes refieren que la tasa de mortalidad aumenta al menos 2 veces en la AR, comparada con la población sana y se relaciona con la severidad clínica de la enfermedad. Más recientemente, Michaud et al. (2012) publicaron un estudio que tenía como objetivo establecer la relación entre el estatus de salud y la mortalidad en la AR. Los autores hallaron que solo la puntuación HAQ basal era importante para predecir la mortalidad y al calcular las razones de riesgo, observaron que a medida que aumenta el HAQ inicial, también aumenta el riesgo de mortalidad, como muestra la Tabla 2.

**Tabla 2. Riesgo por mortalidad en AR asociada, según banda de HAQ**

HAQ BASAL	TASA DE RIESGO (95% IC)
0.000	1 (1-1) referencia
0.125-0.375	1.4 (1.1-1.8)
0.500-0.875	1.5 (1.2-1.9)
1.000-1.375	1.8 (1.4-2.2)
1.500-1.875	2.7 (2.2-3.5)
2.000-2.375	4.0 (3.1-5.2)

2.500-3.000	5.5 (3.9-7.7)
-------------	---------------

Fuente: Michaud et al. (2012).

HAQ: Cuestionario de evaluación física (Health Assessment Questionnaire).

En cuanto a las causas de mortalidad, un estudio realizado en la población de Francia durante el periodo 2000-2011, analizó el perfil de mortalidad en pacientes con AR. Los resultados encontrados mostraron que la mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares, respiratorias y enfermedades infecciosas se encuentran muy asociadas con AR. Entre estos, el infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular cerebral y la hipertensión arterial, son las tres enfermedades cardiovasculares más frecuentes. Por otro lado, la enfermedad pulmonar crónica e intersticial pulmonar fueron las más frecuentes entre las causas respiratorias y finalmente, la neumonía se destacó como la mayor causa de muerte de origen infeccioso (Avouac et al., 2017).

Tal como ha sido previamente mencionado, los pacientes con AR desarrollan una enfermedad progresiva con severo daño articular irreversible. Nikiphorou et al. (2016) examinaron las asociaciones entre la actividad de la enfermedad durante los años 5 primeros años después del diagnóstico con la capacidad funcional, medida por HAQ-DI, y las intervenciones ortopédicas durante un período de hasta 25 años de evolución de enfermedad. Los resultados mostraron una asociación significativa entre la categoría DAS28 ascendente y HAQ a 1 año, y la tasa de progresión del HAQ entre los años 1 y 5. Durante el seguimiento de 27.986 personas-año, 392 requirieron cirugías intermedias (representa principalmente carpo, mano y procedimientos reconstructivos de los pies) y 591 mayores (artroplastia de grandes articulaciones como caderas, rodillas, hombros y codos. Esto se traduce en una tasa de incidencia bruta de 14.0 (IC del 95%: 12.7 a 15.5) por 1000 personas-año y 21.1 (IC del 95%: 19,4 a 22,9) por 1000 personas-año, respectivamente. La incidencia acumulada de 10 años de casos de cirugía intermedia fue del 8.3% (IC del 95%: 7.1% a 9.7%) y cirugía mayor fue 11.7% (IC del 95%: 10.4% a 13.4%). Los resultados mostraron una incidencia acumulada significativamente mayor de cirugía intermedia con DAS alto (OR 2.59; IC: 1.49 a 4.52) y DAS Moderado-severo (OR 1.8 CI 1.05 a 3.11), y para cirugía mayor con DAS alto (OR 2.48; IC: 1.5 a 4.11), DAS Moderado-Severo (OR 2.16 CI 1.32 a 3.52) y DAS bajo- moderado (OR 2.07 (CI 1.28 a 3.33).

La incapacidad para trabajar es un problema frecuente en pacientes con AR, lo cual conlleva a un importante impacto social y económico. El HAQ es el score más

utilizado para evaluar la capacidad funcional y es el factor predictor más frecuentemente asociado a discapacidad laboral. Se estima que un tercio de los pacientes terminan el empleo prematuramente y 5 años después del diagnóstico entre el 30 al 40% de los pacientes experimentan discapacidad laboral. La relación entre la discapacidad laboral y los PRO de importancia clínica, tales como el HAQ y las puntuaciones de dolor, mostraron que una mayor gravedad del dolor y la discapacidad física se asocian con una mayor discapacidad laboral (Taylor, 2016). Hogrefe et al. (2009), en un estudio descriptivo y multicéntrico de Argentina, hallaron que un valor de HAQ mayor a 0,87 se asoció con discapacidad laboral. Por otro lado, Bru Morón et al. (2012) en un estudio observacional de Argentina donde se evaluaron 90 pacientes, de los cuales 71% fueron mujeres con un promedio de edad de 50 años, observaron que la media de ausentismo fue de 14%, presentando en promedio 6.3 horas laborales perdidas semanales. A sí mismo, observaron que la disminución del rendimiento en el trabajo o presentismo fue del 38.4% y la pérdida de productividad total fue del 45%.

### **3.2. Estado del arte del tratamiento de la AR**

La inflamación articular de los pacientes con AR está en la cúspide de los eventos clínicos a tratar, dado que provoca síntomas clínicos, daño articular, discapacidad y comorbilidades. Su reversión a un estado de remisión es el principal objetivo terapéutico; si la inflamación cede rápidamente, el daño o su progresión se previenen y la función física se puede mejorar al máximo sin más secuelas.

Un aspecto de especial importancia para el manejo de la enfermedad, que agiliza la toma de decisiones respecto al tratamiento de los pacientes, es la presencia de factores de mal pronóstico, ya que su presencia condiciona el curso de la enfermedad. Estos son:

- Actividad de la enfermedad persistentemente moderada o alta a pesar del tratamiento con csDMARD de acuerdo con medidas compuestas que incluyen recuentos de articulaciones.
  - Niveles elevados de reactantes de fase aguda.
  - Alto recuento de articulaciones inflamadas.
  - Presencia de Factor Reumatoideo o Anticuerpos antipéptido citrulinados, especialmente a niveles altos.

- Presencia de erosiones ósea tempranas.
- Fallo de  $\geq 2$  DMARc.

El tratamiento de la AR requiere, por tanto, un enfoque estratégico en el que la evaluación regular de la actividad de la enfermedad impulse adaptaciones terapéuticas o cambios de fármacos de acuerdo con dicha actividad (T2T, de su sigla en inglés *treat to target*/tratar al objetivo).

En la Tabla 3 se describen los distintos tipos de terapias y mecanismos de acción disponibles para el tratamiento de la AR.

**Tabla 3. Tipos de terapias antirreumáticas modificadoras de la enfermedad disponibles para el tratamiento de la AR**

TIPO DE TERAPIA/ MECANISMO DE ACCIÓN	DROGA	POSOLOGÍA
<b>Glucocorticoides</b>		Oral, EV <sup>#</sup> /Intraarticular e IM <sup>+</sup>
<b>DMARc</b>	Metotrexate	Ora/SC <sup>*</sup>
	Leflunomida	Oral
	Hidroxicloroquina	Oral
	Sulfasalazina	Oral
<b>DMARb</b>		
TNF inhibidores	Etanercept	SC <sup>*</sup>
	ADA	SC <sup>*</sup>
	Infliximab	EV <sup>#</sup>
	Certolizumab pegol	SC <sup>*</sup>
	Golimumab	SC <sup>*</sup>
Inhibidor de la co-estimulación de células B y T	Abatacept	EV <sup>#</sup> /SC <sup>*</sup>
Inhibidor de la co-estimulación de células B y T	Tocilizumab	EV/SC <sup>*</sup>
	Sarilumab	SC <sup>*</sup>
Anticuerpo anti-CD20	Rituximab	EV <sup>#</sup>
<b>Inhibidores JAK</b>	Tofacitinib	Oral
	Baricitinib	Oral
	UPA	Oral

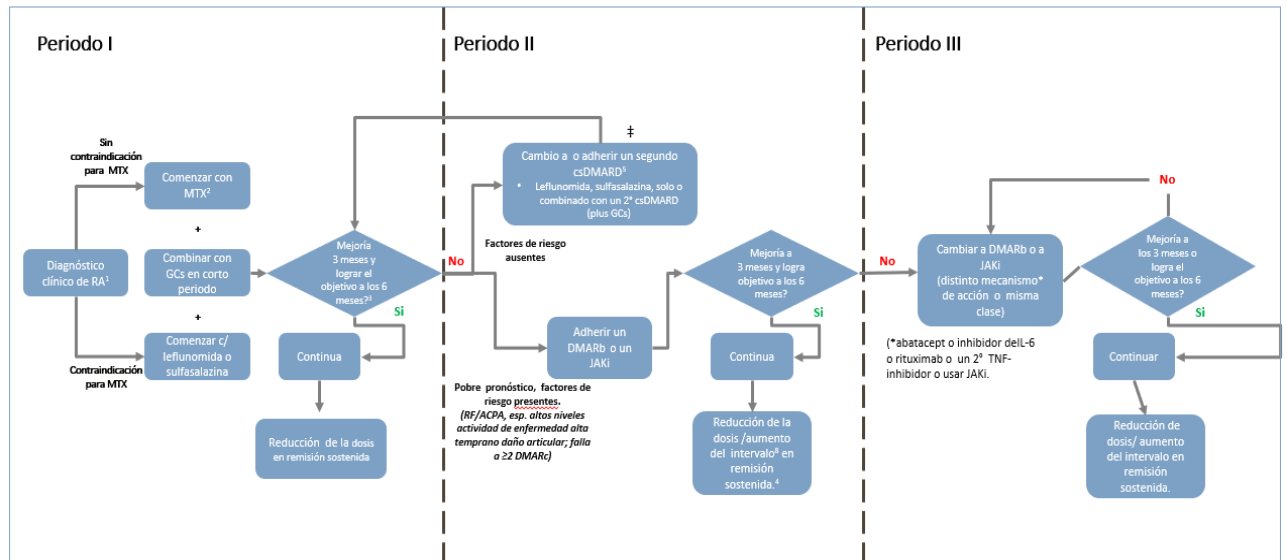
Elaboración propia. Fuente: Smolen J.S (2016)

\*SC: subcutáneo. #EV: endovenoso. +IM: intramuscular.

Periódicamente las sociedades científicas actualizan recomendaciones destinadas a informar a reumatólogos, pacientes y otras partes interesadas sobre el manejo de la AR. EULAR, en sus últimas recomendaciones del año 2019, definió un algoritmo terapéutico con estrategias para alcanzar resultados óptimos, basado en evidencias y

opinión de expertos. La Figura 1, muestra de manera abreviada una descripción general sobre dichas recomendaciones.

**Figura 1. Recomendaciones sobre el manejo de la AR. EULAR 2019**



Fuente: Smolen et al. (2020)

RF: Factor Reumatoideo. ACPA: anticuerpo de la proteína anticitrulina

La elección terapéutica depende de varios factores, incluidos la actividad de la enfermedad, la respuesta a las intervenciones terapéuticas previas, así como las comorbilidades, las preferencias del paciente y los costos. A pesar de los avances en el tratamiento de la AR muchos pacientes no responden adecuadamente y los tratamientos pueden tener efectos adversos.

A continuación, se detallan brevemente las principales terapias DMAR:

**DMARc:** De acuerdo con la guía de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés), el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) y a la Sociedad Argentina de Reumatología, se recomienda que los pacientes inicien tratamiento con DMARc, siendo el metotrexato (MTX) el patrón oro (Smolen et al., 2020; Fraenkel, 2021; SAR, 2013). Este fármaco pertenece al grupo de drogas convencionales modificadoras de la enfermedad (DMARc) y su uso es extenso dado su favorable perfil de eficacia y seguridad. En la literatura se ha descrito un rango de supervivencia del tratamiento a 5 años que va de 25% a 79% (6) (Curtis, 2016). En pacientes con una contraindicación al MTX (o intolerancia precoz), se debe considerar la Leflunomida o la Sulfasalazina como parte de la primera estrategia de tratamiento. (Fraenkel, 2021; Smolen et al., 2020). Sin embargo, Arturi et al. (2008) en un estudio

realizado en Argentina, reveló que un 44% de los pacientes presentan falla a una primera línea de tratamiento con DMARc y eran candidatos a tratamiento con agentes biológicos.

DMARb: La terapéutica biológica aprobada actualmente para la AR ofrece 4 cuatro modos de acción diferentes: Inhibición del TNF, inhibición del receptor de interleucina 6, bloqueo de la co-estimulación de las células T y depleción de las células B. Entre los *inhibidores del TNF*, actualmente están aprobados cinco compuestos, uno para uso intravenoso (infliximab) y cuatro para administración subcutánea (ADA, certolizumab pegol, etanercept y golimumab). El etanercept es una construcción del receptor de TNF, mientras que los otros son anticuerpos monoclonales o fragmentos de anticuerpos monoclonales (certolizumab). La inhibición de la interleucina 6, se logra actualmente mediante el tratamiento con tocilizumab, anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al receptor de la interleucina 6 y sarilumab, un inhibidor del receptor de interleucina 6 humana. El abatacept es actualmente el único inhibidor de la co-estimulación de células T aprobado para la AR y como última terapia biológica, Rituximab es el único anticuerpo monoclonal dirigido a células B aprobado para el tratamiento de la AR, dirigido al receptor CD20.

Todos los DMARD biológicos exhiben una eficacia mejorada cuando se combinan con metotrexato. Sin embargo, frente a la intolerancia a DMARc, tocilizumab es el único DMARb de elección, que tiene mejor eficacia que la monoterapia con inhibidores de TNF (Gabay et al., 2013).

En general, las tasas de respuesta ACR70 con DMARb en combinación con metotrexato rondan el 30-40%. Es importante destacar que, a pesar de diferencias en los objetivos terapéuticos, los cuatro principales modos de acción de terapias biológicas (en combinación con metotrexato) tienen tasas de respuesta similares, la cual disminuye al aumentar la previa experiencia con otras terapias. Esto sugiere que todos estos medicamentos pueden mediar su eficacia interfiriendo con una vía final común, a saber, producción de citocinas proinflamatorias (Smolen et al., 2016).

Respecto al perfil de seguridad de los DMARb, han sido descriptos eventos adversos, tales como reacciones en el sitio de inyección, infecciones, eventos cardiovasculares, malignidades, perforación intestinal, alteraciones del laboratorio (neutropenia, aumento de transaminasas, perfil lipídico, etc.), entre otros, pero sin dudas las infecciones, y en particular las infecciones serias, son una de las más frecuentes preocupaciones para los pacientes que reciben biológicos. Los tipos de

infección más frecuentes asociados con TNFi son las infecciones bacterianas, que afectan principalmente al tracto respiratorio superior e inferior, el tracto urinario, la piel y tejidos blandos. La más común infección oportunista reportada es la tuberculosis. Frente al riesgo de infección se recomienda la inmunización para Neumococo, influenza anual y un screening periódico ante el riesgo de reactivación de tuberculosis (Cañete et al., 2017). De acuerdo con un metaanálisis realizado por Singh et al, el riesgo de infecciones fue mayor en los DMARb (según dosis estándar), (OR de 1.31, 95% IC 1.09 to 1.58), comparado con la terapia DMARc (Singh et al., 2015).

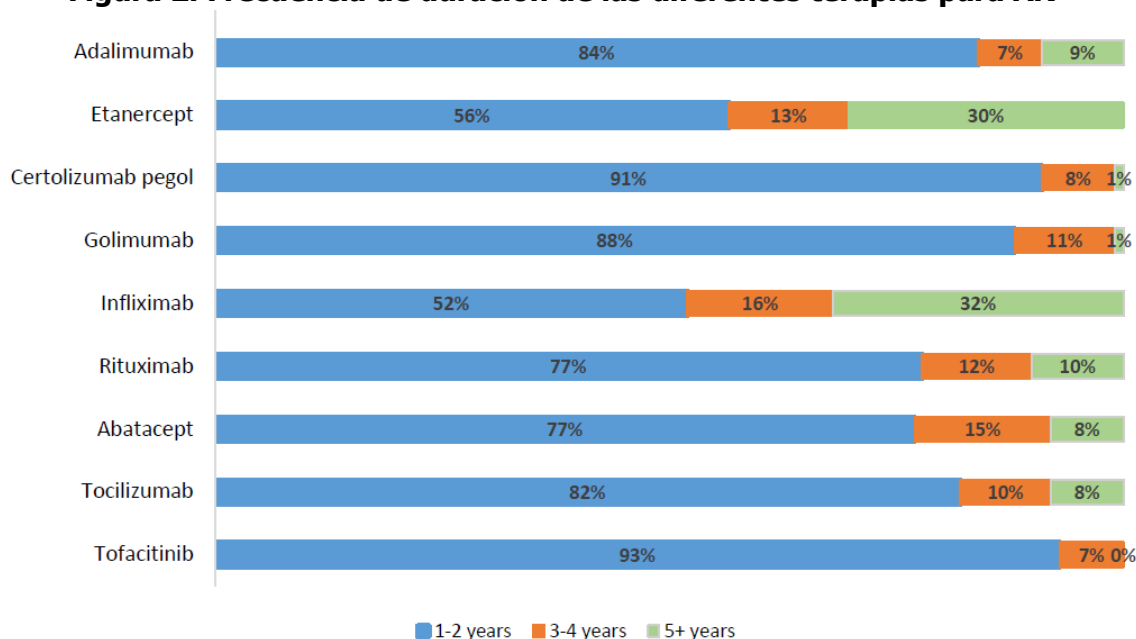
Varios autores del ámbito nacional han revelado su experiencia con DMARb, tale como Kirmayr et al. (2017) que en un estudio de 264 pacientes con AR de la Patagonia Argentina tratados con DMARb, encontró que el 94% de ellos fueron tratados con drogas Anti-TNF, como el primer DMARb, y de estos el 26% del total de los pacientes incluidos necesitó un segundo DMARb, siendo el 48 % un target anti-TNF. Otra evidencia local fue publicada por Campuzano R; et al. quienes relevaron en un estudio llevado a cabo en cinco centros de Argentina, que, de 347 pacientes con AR, 53.9% discontinuaron el tratamiento con un primer DMARb, mientras que el 41.3% discontinuaron el tratamiento con el segundo DMARb (Rolón Campuzano, 2018).

Entre los hallazgos de evidencia internacional, cabe mencionar a Favalli et al. (2017) quienes en una revisión de la literatura revelaron que tanto en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) como en los estudios observacionales, entre 30% y 40% de los pacientes tratados con anti-TNF no alcanzan el objetivo terapéutico, no mantienen la buena respuesta inicial a lo largo del tiempo, o experimentan eventos adversos, cuyo resultado es la discontinuación del tratamiento. Hallazgos similares reportaron una sobrevida de estas drogas a los 5 años de 42% a 50%, mientras que otros observaron una tasa de retención a 3 años de 44,2% y 52%, respectivamente (Sarzi-Puttini, 2008; Dennison, 2016; de Punder, 2012; Gabay, 2015).

Institute for Clinical and Economic Review, por su sigla en inglés , ICER, publicó una encuesta realizada por la Fundación de Artritis de EE. UU., sobre la experiencia de 1582 pacientes con AR. La encuesta indicó que la mayoría de los pacientes habían recibido múltiples terapias DMAR durante su enfermedad, sin patrones claramente discernibles con respecto a la secuencia de tratamiento. Además, los cambios en la medicación generalmente ocurren relativamente temprano. Como se muestra en la Figura 2, el 50-93% de los pacientes reciben la misma terapia durante solo uno o dos

años, y porcentajes relativamente pequeños de pacientes tienen un curso de tratamiento de cinco años o más.

**Figura 2. Frecuencia de duración de las diferentes terapias para AR**



Fuente: ICER (2020)

**JAKi:** Las Janus kinasas, son enzimas intracelulares que transmiten señales que surgen de las interacciones de citoquinas o del receptor del factor de crecimiento en la membrana celular para influir en los procesos celulares como la hematopoyesis y la función de las células inmunes. Las enzimas JAK transmiten la señalización de citoquinas a través de su emparejamiento (por ej., JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/JAK2, JAK2/TYK2). Dentro de la vía de señalización, las JAK fosforilan y activan los transductores de señales y activadores de la transcripción (STATs) que modulan la actividad intracelular, incluida la expresión génica. Los JAKi modulan la vía de señalización en el punto de las JAKs, evitando la fosforilación y activación de STATs.

Las drogas JAK inhibitoras son moléculas pequeñas de síntesis química que se administran por vía oral y actúan inhibiendo las enzimas JAKs, (JAK1, JAK2, JAK3, TYK) que tienen funciones superpuestas y median de esta manera las vías de señalización intracelular implicadas en la producción de citocinas inflamatorias, incluidas IL-2, IL-4, -IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21.

Actualmente existen tres inhibidores de JAK para el tratamiento de la AR, a saber: Tofacitinib (Xeljanz®, Pfizer), es un JAK inhibidor de primera generación, activo contra

JAK1, JAK2 y JAK3, para el tratamiento de la AR de moderada a severa pacientes adultos con MTX-IR. Puede administrarse sólo o en terapia combinada a la dosis de 5 mg dos veces al día o XELJANZ XR 11 mg una vez al día. Baricitinib (Olumiant®, Lilly), es un JAK inhibidor de primera generación, activo contra JAK1 y JAK2. Se ha estudiado en el tratamiento de la artritis reumatoidea, con datos extensos de ensayos de fase III que demuestran su seguridad y eficacia para el tratamiento de la AR de moderada a severa con inadecuada respuesta o intolerancia a los DMARc a la dosis de 2 y 4 mg para ser usado como monoterapia o terapia combinado con MTX u otro DMARc. Baricitinib, se encuentra aprobado por FDA, aunque para aquellos pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más terapias con antagonistas del TNF, siendo la dosis recomendada la de 2 mg/día, pudiendo ser también administrado en monoterapia o en terapia combinada con MTX u otro DMARc. UPA (RINVOQ™, AbbVie), es un JAK inhibidor de nueva generación, para el tratamiento de la AR de moderada a severa en pacientes adultos con MTX-IR. Puede administrarse solo o en terapia combinada a la dosis de 15mg una vez al día.

### **3.3. UPA**

#### **3.3.1. Descripción de la tecnología**

UPA (RINVOQ®), es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK), que bloquea la vía de señalización de JAK-STAT. Uniéndose a JAK previene la activación de STAT e interrumpe de este modo la transmisión de señales intracelulares. Por otro lado, se trata de un JAKi de nueva generación, con una propuesta de selectividad para JAK1, lo que supone un valor agregado teniendo en consideración que las citoquinas mayormente involucradas en la fisiopatogenia de la AR son dependientes de JAK1. En un ensayo enzimático, UPA tuvo una mayor potencia inhibitoria sobre JAK1 y JAK2 comparado con JAK3 y TYK2. En los ensayos celulares de leucocitos humanos, UPA inhibió la fosforilación de STAT inducida por citoquinas mediada por JAK1 y JAK1/JAK3 más potentemente que la fosforilación de STAT mediada por JAK2/JAK2. Sin embargo, actualmente no se conoce la relevancia de la inhibición de enzimas JAK específicas para la eficacia terapéutica.

UPA fue registrado en ANMAT en diciembre de 2019 mediante la Disposición 2019-10475-APN-ANMAT#MSYDS. Se encuentra aprobado para el tratamiento de adultos con AR de moderada a severamente activa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con MTX. La dosis oral recomendada es de 15

mg una vez al día y puede ser prescrito como monoterapia o en combinación con MTX u otros DMAR sintéticos convencionales (ANMATa, 2021).

### 3.3.2. Eficacia y seguridad

El programa de desarrollo clínico SELECT fase III evalúa la eficacia y seguridad de UPA en pacientes con AR de moderada a severa en poblaciones de pacientes con antecedentes de resistencia o intolerancia DMARc y DMARb, en terapia combinada con DMARc, y en monoterapia, como así también en pacientes sin experiencia con MTX. Este programa de desarrollo incluye cinco estudios pivotaes aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, grupo paralelo, estudios controlados con placebo y comparador activo. Se incluyeron dos estudios adicionales en el programa SELECT: SELECT-CHOICE, que evaluó la seguridad y eficacia de UPA frente a abatacept en pacientes resistentes a DMARb, y SELECT-SUNRISE, que evaluó UPA en pacientes japoneses. Cada estudio de fase III incluye desenlaces primarios separados para cumplir con diferentes requisitos de la Agencia regulatoria de Medicamentos Europea (EMA), de EE. UU (FDA) y de Japón. Los resultados de eficacia evaluados en los estudios incluyeron signos y síntomas de AR: tasas de respuesta ACR y DAS28, tasas de remisión y baja actividad de enfermedad, función física (HAQ) y resultados informados por el paciente, incluyendo dolor y fatiga. La progresión radiográfica evaluado por el puntaje total Sharp modificado de van der Heijde (mTSS), se incluyó en dos estudios: SELECT-EARLY (pacientes sin tratamiento previo con metotrexato) y SELECT-COMPARE (pacientes con resistencia o intolerancia a metotrexato). Como fortalezas del programa de estudios SELECT, se destacan; el análisis estadístico que fue utilizado en la evaluación de datos, como es el ajuste por multiplicidad y la imputación de no respondedor y dos estudios que demostraron no inferioridad/superioridad de UPA en comparación con otros DMARb estándar de cuidado. La Tabla 4, detalla los principales resultados de eficacia del programa de desarrollo de fase 3 de UPA, llamado SELECT.

**Tabla 4. Principales resultados estudios de fase 3, SELECT, programa de desarrollo UPA**

Estudio	EARLY	MONOTHERAPY	COMPARE	NEXT	BEYOND	CHOICE
Población	MTX naïve	MTX-IR	MTX-IR	DMARc-IR	DMARb-IR	DMARb-IR
Tipo de terapia	Monoterapia	Monoterapia	Terapia combinada	Terapia Combinada	Terapia Combinada	Terapia Combinada
Background			MTX	DMARc	DMARc	DMARc
Comparador activo	MTX	MTX	MTX ADA			Abatacept

Brazos	UPA 7.5mg (Japón)	UPA 15mg	UPA 15mg	UPA 15mg	UPA 15mg	UPA 15mg
	UPA 15mg	UPA 30mg	UPA 30mg	UPA 30mg	UPA 30mg	Abatacept
	UPA 30mg	MTX	PBO <sup>#</sup>	PBO <sup>#</sup>	PBO <sup>#</sup>	
	MTX					
Desenlace primario	ACR 50	ACR20	ACR 50	ACR20	ACR20	Cambio DAS28-PCR
	DAS28-PCR<2.6	DAS28-PCR <3.2	DAS28-PCR<2.6	DAS28-PCR <3.2	DAS28-PCR <3.2	
análisis estadístico	Superioridad frente a MTX	Superioridad frente a PBO <sup>#</sup>	No inferioridad/ Superioridad	Superioridad frente a PBO <sup>#</sup>	Superioridad frente a PBO <sup>#</sup>	No inferioridad/ Superioridad
		Ajustado por multiplicidad	Ajustado por multiplicidad	Ajustado por multiplicidad	Ajustado por multiplicidad	
	INR*	INR*	INR*	INR*	INR*	INR*
Resultados	ACR50 52.1% UPA vs 28.3% PBO	ACR20 68% UPA vs 41% MTX	ACR20 71% UPA vs 36% PBO vs 63% ADA	ACR20 64% UPA vs 36% PBO	ACR20 65% UPA vs 28% PBO	Cambio DAS28-PCR -0.52 (-0.59, -0.35) a favor de UPA
	DAS28-PCR< 2.6 48.3% UPA vs 18.5% PBO <sup>#</sup>	DAS28-PCR< 3.2 45% UPA vs 19% MTX	DAS28-PCR<2.6 29% UPA vs 6%PBO vs 18% ADA	DAS28-PCR< 3.2 48% UPA vs 17% MTX	DAS28-PCR< 3.2 43% UPA vs 14% MTX	
Duración del periodo 1	48 semanas	14 semanas	48 semanas	12 semanas	24 semanas	24 semanas
Tamaño muestral	975	600	1500	600	400	550
Inhibición de progresión radiográfica	Si		Si			

Fuente: Mysler y Lizarraga (2021)

\*INR: Imputación de no respondedor. # PBO: placebo

En cuanto a la seguridad, recientemente se publicó el último perfil de seguridad integrado a largo plazo de UPA con los comparadores activos en pacientes con AR tratados en el programa clínico SELECT con hasta 4,5 años de tratamiento con UPA (fecha de corte: 30 de junio de 2020) (Cohen, 2021).

Se detallan los principales resultados:

- 4413 pacientes (UPA15, n = 3209; UPA30, n = 1204) recibieron  $\geq 1$  dosis de UPA, lo que proporcionó 10115,4 años de exposición. La tasa de eventos ajustada a la exposición para eventos adversos, eventos adversos serios y eventos adversos que llevaron a la interrupción fueron similares para UPA 15 mg, MTX y ADA; las tasas eventos adversos de UPA 30 mg fueron numéricamente más altas que las de UPA 15 mg.

- Los eventos adversos frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis e infección del tracto urinario para ambas dosis de UPA y, solo para UPA 30 mg, aumento de CPK. La neumonía fue el evento adverso serio más común tanto para UPA 15 mg como para UPA 30 mg. Las tasas de infecciones serias fueron similares para UPA 15 mg, MTX y ADA, pero más altas para UPA 30 mg.

- Las tasas de infecciones graves (UPA 15mg 3.3 E/100 paciente-año), infecciones oportunistas (UPA 15mg 0.3 E/100 paciente-año), neoplasias malignas, excluyendo NMSC (UPA 15mg 0.8 E/100 paciente-año), MACE (UPA 15mg 0.4 E/100 paciente-año) y TEV (UPA 15mg 0.5 E/100 paciente-año), observadas con UPA 15 mg fueron similares a las halladas con ADA MTX. Las infecciones por herpes zoster fueron más altas para ambos grupos de UPA (UPA 15mg 3.3 y UPA 30mg 5.9 E/100 paciente-año), en comparación con MTX y ADA.

- Las perforaciones gastrointestinales adjudicadas fueron poco frecuentes; basado en datos limitados, la tasa fue numéricamente más alta con UPA 30 mg que con UPA 15 mg.

- Las elevaciones de CPK, que fueron en su mayoría asintomáticas, fueron más comunes para ambos grupos de UPA (dependiente de la dosis) frente a MTX y ADA.

- La mayoría de los trastornos hepáticos notificados fueron elevaciones transitorias, leves a moderadas de las transaminasas; no hubo casos compatibles con probable lesión hepática atribuida a UPA.

- Las tasas de carcinoma de piel no melanoma, anemia y neutropenia fueron más altas con 30 mg de UPA en comparación con otros grupos de tratamiento.

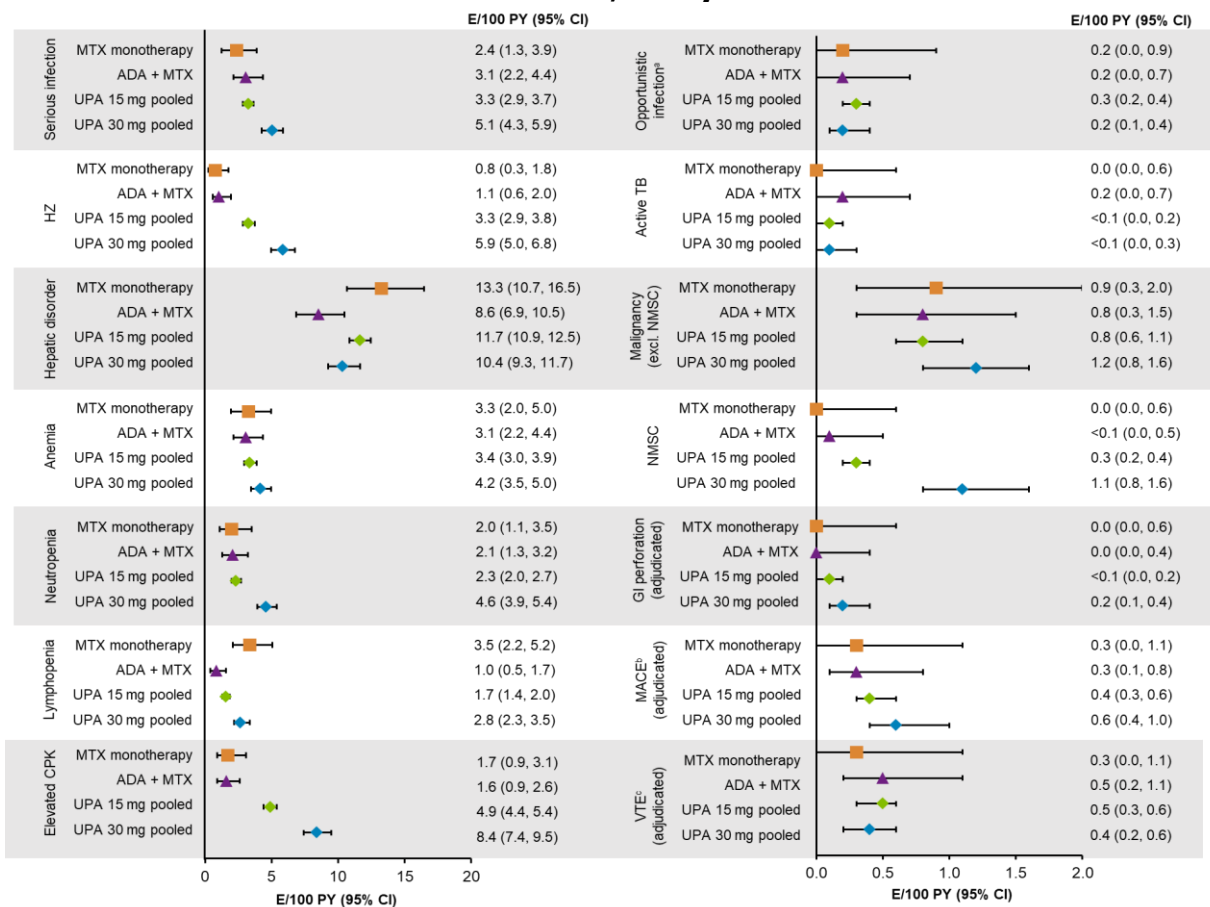
- Los tipos de neoplasias malignas observadas reflejaron las esperadas en las poblaciones de estudio, sin patrones notables observados. No hay evidencia que sugiera que el riesgo de malignidad con el tratamiento con UPA 15 mg o 30 mg sea mayor que el esperado en la población general.

- No hubo un desequilibrio aparente en los tipos de evento adverso cardíaco mayor informados en cada grupo de tratamiento. No se observaron tasas aumentadas de tromboembolismo, dependiente de la dosis, adjudicadas a UPA

- En general, los pacientes tratados con UPA que experimentaron un evento adverso cardíaco mayor o TEV, tenían  $\geq 1$  factor de riesgo cardiovascular al inicio del estudio.

Es posible concluir, basado en la más reciente actualización sobre el perfil de seguridad de Upa, que UPA es comparable con análisis anteriores sin nuevas señales de seguridad informadas. Con la excepción de herpes zoster y CPK elevado, el perfil de seguridad de 15 mg de UPA, dosis aprobada para la AR, fue similar a la observada para la ADA. La Figura 3 detalla la tasa de eventos cada 100 pacientes-año, de los principales eventos adversos mencionados.

**Figura 3. Eventos adversos emergentes del tratamiento en pacientes tratados con UPA, ADA y MTX**



Fuente: Cohen (2021)

### 3.4. Sistema de Salud Argentino y Financiamiento del tratamiento de la AR

Es importante destacar las características peculiares del sistema de Salud en Argentina. Este está segmentado, compuesto por sectores poco integrados entre sí (Nación, provincias, municipios), y fragmentados también en su interior: el sector público, el sector de seguro social obligatorio (Obras Sociales) y el sector privado. El sector público está integrado por las estructuras administrativas provinciales y nacionales de nivel ministerial, y la red de hospitales y centros de salud públicos que prestan atención gratuita a toda persona que lo demande, en general personas sin seguridad social y sin capacidad de pago. El sector del seguro social obligatorio se organiza en torno a las Obras Sociales (OS), que cubren a los trabajadores asalariados y sus familias según ramas de actividad. Además, cada provincia cuenta con una OS que cubre a los empleados públicos de su jurisdicción. Por su parte, el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados/Programa de Asistencia Médica Integral (INSSJyP – PAMI) brinda cobertura a los jubilados del sistema nacional de previsión y sus familias. Finalmente, el sector privado brinda cobertura de seguros a los sectores de la población de altos ingresos que tienen acceso a la cobertura privada en función de sus propias capacidades de pago, así como a otros sectores sociales que, no hallándose satisfechos con los servicios que brinda el sector público o la seguridad social, contratan seguros privados que brindan cobertura total o parcial (Cetrángolo y Goldschmit, 2018).

**Figura 5. Cobertura en salud en Argentina-año 2017**



Fuente: Ministerio de Salud de la Nación (2019).

\*CPE: Cobertura Pública Exclusiva. \*\* Suma de Población con Cobertura de Seguridad Social y Población con Cobertura Pública Exclusiva

De acuerdo con lo referido por la ex Secretaría de Salud, actual Ministerio de Salud, sobre cuánto gasta Argentina en Salud, publicado en noviembre 2019, para el año 2017 el gasto total corriente en salud fue de \$ 1.005.199 millones. En términos per cápita, el gasto fue de \$22.822 por persona, considerando el total de habitantes estimado por el INDEC para dicho año (44 millones personas) y las erogaciones de los 3 subsistemas (subsector público, seguridad social y privado). Los resultados de la participación relativa de los diferentes subsistemas muestran que el 41,8% corresponde al gasto de la seguridad social, mientras que el gasto público alcanzó el 28,7% del gasto total y el gasto privado el 29,5% restante. Según las estimaciones para 2017, el Gasto Total en Salud representa el 9,4% del Producto Interno Bruto (PIB), donde 6,6% del PIB corresponde al Gasto Público en Salud y de la Seguridad Social y el restante 2,8% del PIB al gasto privado. Los resultados por subsistema de salud muestran que el gasto público en salud es de 2,7% del PIB, el gasto de la Seguridad Social de 3,9% del PIB, y el gasto Privado es de 2,8% del PIB (Ministerio de Salud de la Nación, 2019).

En cuanto al financiamiento del sistema de Salud de Argentina el sector público se financia con rentas generales recursos fiscales. La administración central y los organismos provinciales descentralizados se financian fundamentalmente con recursos del presupuesto nacional. El INSSJyP, que cubre a los jubilados y los beneficiarios de pensiones no contributivas se financia con las contribuciones de los trabajadores asalariados y con recursos fiscales centrales. Este sector también se nutre de recursos que se recaudan en las provincias y municipios. El financiamiento de las OSN proviene del pago de 9% del salario de los trabajadores activos; 6% lo aporta el trabajador y 3% el empleador. Las OSP se financian de la misma manera, con contribuciones de los empleados gubernamentales y con contribuciones de los gobiernos provinciales en su calidad de empleadores.

Una parte de las contribuciones a las OSN se financia a través del llamado Fondo Solidario de Redistribución, el cual se diseñó para aumentar la equidad en la distribución de los recursos. Su objetivo es cubrir la diferencia entre la cotización del trabajador y la cápita asociada al Plan Básico de Salud, conocido como, Plan Médico Obligatorio (PMO). Para ello, la Administración Federal de Ingresos Públicos (AFIP) redistribuye a las OSN, a través de la Superintendencia de Servicios de Salud, una cierta cantidad por cada grupo familiar afiliado que no alcance a cubrir el costo del PMO.

Por otra parte, el Fondo Solidario de Redistribución brinda apoyo financiero a las OSN en la cobertura de enfermedades de alto costo y baja frecuencia, a través del Sistema único de Reintegro, conocido como SUR, destinando todos los recursos disponibles para la cobertura de subsidios por reintegros por prestaciones de alto impacto económico y que demanden una cobertura prolongada en el tiempo, a fin de asegurar el otorgamiento de prestaciones de salud igualitarias, garantizando a los beneficiarios la obtención del mismo tipo y nivel de prestaciones (Superintendencia de servicios de salud, Ministerio de Salud).

Finalmente, la atención en el sector privado se financia con las primas que los hogares o las empresas pagan a los seguros de salud privados (Belló, 2011).

Cabe destacar que SUR se gestiona según las disponibilidades presupuestarias y las razones de oportunidad, mérito, y conveniencia, en tanto el Agente de Salud haya dado cumplimiento a las condiciones para su otorgamiento. Para esto la Superintendencia de Servicios de Salud, actualiza periódicamente las normas generales, los protocolos y procedimientos, las prestaciones, los valores de reintegro a ser reconocidos y el listado de tecnologías incluidas en el Sistema de Tutelaje de Tecnologías Sanitarias Emergentes, para que los Agentes del Seguro de Salud puedan cumplimentar las solicitudes ante el SISTEMA ÚNICO DE REINTEGRO, SUR (Superintendencia de Servicios de Salud, 2021). A continuación, de acuerdo con la resolución 405/2021, se detalla el actual listado de medicamentos para la AR y el valor vigente de reintegro, valor expresado en USD (Tabla 5).

**Tabla 5. Valor de reintegro según drogas disponibles para el tratamiento de la AR**

Medicamento	Valor vigente de reintegro mensual (USD)
ADA 40mg/0,8ml	u\$ 350
Certolizumab Pegol 200mg	u\$ 350
Etanercept 50mg	u\$ 430
Golimumab 100mg	u\$464
Golimumab 50mg	u\$ 464
Infliximab 100mg/frasco ampolla	u\$ 360
Rituximab 500mg	u\$500
Tocilizumab 200mg	u\$ 300
Tocilizumab 400mg	u\$300
Abatacept 125mg	u\$400

Tofacitinib 11mg	u\$400
Tofacitinib 5mg	u\$400

Fuente: Superintendencia de Servicios de Salud (2023)

Conforme con el subsector de salud que posea el paciente con AR, el tratamiento será provisto por: a) Sector Público, a través de DADSE y Banco de Drogas; b) Seguridad Social: OSN, con la opción de recupero a través de SUR, INSSJyP y OSP y c) Sector privado.

Un conjunto reducido de medicamentos representa una porción cada vez mayor del gasto de salud en la Argentina, se trata de los MAC. El gasto con estos medicamentos crece en todo el mundo y Argentina lo hace a un ritmo acelerado. Tres causas podrían explicar esta situación (Tobar, 2014).

a) *Los medicamentos en Argentina son más caros:* Los precios finales de los medicamentos están compuestos por su precio de fábrica y el margen de comercialización. El precio de fábrica incluye los gastos de investigación, producción y empaque, la ganancia de los laboratorios productores (que depende de su poder de mercado); y los gastos de promoción comercial. Los gastos de comercialización incluyen los costos de operación de los intermediarios (mayoristas y minoristas) y la ganancia de quienes realizan la intermediación. De acuerdo con un estudio realizado por Tobar F., (Tobar, 2012), que luego de seleccionar una canasta con 12 de los MAC que generan el mayor gasto y comparar su precio de venta al público en Argentina con los demás países del Mercosur y dos países de Europa, España e Inglaterra, concluyó que en ningún caso Argentina presentaba el precio más barato.

b) *El mercado resiste los efectos de la competencia:* Hay muy baja competencia porque, en general, son medicamentos con un solo fabricante y no se venden en farmacias minoristas sino a través de unas pocas droguerías. En la mayoría de los casos, se trata de productos importados, sin embargo, aun cuando hay fabricación nacional en ocasiones los precios de las copias superan al del original importado. Por otro lado, la presencia de múltiples oferentes en el mercado de medicamentos como adaptación a las reglas de juego del mercado de la salud argentino generan una gran variedad de arreglos institucionales para concretar los circuitos de provisión de MAC. Toda esta práctica deja en evidencia una falta de transparencia en la formación del precio, además de potenciar las asimetrías de poder del mercado.

c) *El consumo de MAC se incrementa de forma sostenida:* La respuesta del sistema de salud permitió una notable reducción de las enfermedades transmisibles; y en la actualidad, las no transmisibles (o crónicas degenerativas) provocan el mayor gasto en MAC. Se trata de patologías que muy difícilmente tengan cura y en las que el paciente con frecuencia puede requerir un tratamiento de complejidad y costos crecientes de por vida.

### **3.5. Evaluaciones Económicas de tecnologías de salud. Farmacoeconomía**

Las evaluaciones económicas son una herramienta de análisis que se utiliza para asistir a la toma de decisiones en el financiamiento y delimitar la disponibilidad de nuevos medicamentos y nuevas tecnologías. Los recursos en salud son finitos, por lo que es fundamental invertirlos de la mejor manera posible. Es en estas situaciones donde las evaluaciones económicas de salud juegan un rol muy importante.

Las evaluaciones económicas son cada vez más usadas en el campo de la salud y pueden realizarse desde distintas perspectivas. Dependiendo de ésta, los análisis de los costos aplicados en la evaluación económica son diferentes.

Los estudios sobre economía de la salud buscan a través de la medición y valoración sistemática de los costos y resultados obtenidos, desarrollar nuevos datos que permitan objetivar y comparar el impacto de dos o más medidas de intervención, brindando a las gerencias y a los gobiernos nuevos parámetros para tomar mejores decisiones. Entre los instrumentos de economía aplicada a la salud más conocidos tenemos, los análisis de minimización de costos, costo efectividad, costo utilidad y costo beneficio (Drummond, 2015).

En Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud, CONETEC, realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias. En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales. Los informes son públicos y de libre consulta para toda la sociedad. La CONETEC puede intervenir como órgano consultor en cualquier instancia donde se debatan cuestiones vinculadas a estas temáticas, incluyendo los procesos judiciales. La estructura funcional y participativa está conformada por una coordinación

general, coordinación de ETS y una comisión de pacientes. Asimismo, miembros de priorización, de mesa técnica, de recomendación y de transparencia, constituyen distintas mesas de trabajo. CONETEC emite informes completos de ETS, informes de respuesta rápida u ultrarrápida (Ministerio de Salud de la Nación, 2022).

A continuación, se detallan brevemente los enfoques de las distintas evaluaciones económicas:

Los **estudios de costo minimización** se usan cuando las alternativas que se comparan tienen el mismo resultado y la misma eficacia (equi-efectivos), su objetivo principal es encontrar la alternativa menos costosa dado que las consecuencias son las mismas.

Las **evaluaciones de costo efectividad** comparan básicamente el costo incremental de una tecnología con el efecto incremental sobre la salud que esta genera. Ese efecto incremental puede estar expresado como medidas intermedias o finales (impactan en la mortalidad y morbilidad de los pacientes) o variables intermedias o subrogadas. Frecuentemente se utilizan medidas en unidades naturales, tales como: vidas salvadas, años de vida ganado, días de dolor evitados, complicaciones evitadas, porcentaje de éxito, número de casos prevenido, etc. y la relación costo efectividad incremental (ICER) no es otra cosa que la relación entre los costos y los efectos incrementales en salud (costos/salud). Las evaluaciones de costo efectividad, se usan cuando las alternativas que se comparan no tienen la misma efectividad, por lo que se debe medir el costo de alcanzar cada unidad de salud con cada una de las alternativas. Como lineamiento general, las medidas utilizadas deben ser comparables con otros programas y la evaluación de los beneficios debe ser común a ambas alternativas.

Por último, el análisis de costo efectividad presenta algunas limitaciones como: a) puede haber intervenciones que producen más de un resultado clínico, por lo que el resultado final no podría resumirse en un único valor y b) no permiten comparar intervenciones en áreas diferentes o iguales, si se eligieron diferentes medidas de costo efectividad (Pichon-Riviere, 2020).

En los **análisis de costo-utilidad**, la manera de medir las consecuencias es una combinación entre los años vividos y la calidad de vida. Se utilizan "utilidades", que miden el sufrimiento, la discapacidad, la mejora de un síntoma, la muerte que la enfermedad provoca en las personas, entre otras. Todos estos efectos pueden resumirse en una única medida llamada QALY (por su sigla en inglés, *Quality Adjusted Life Year*)

o AVAC (Años de Vida Ajustado por Calidad), la cual mide las preferencias de los individuos respecto a la calidad de vida que se ha producido mediante una intervención sanitaria, combinada con los años ganados respecto de un determinado estado de salud (Murray et al., 2000). Este tipo de análisis se utiliza por tres razones fundamentales en distintas situaciones, como, por ejemplo, cuando las intervenciones tienen múltiples consecuencias, cuando se requiere comparar alternativas que no se relacionan entre sí y no comparten las consecuencias y cuando interesa medir tanto la sobrevida como la calidad de vida que esa sobrevida conlleva (Pichon-Riviere, 2018).

Para dar cuenta de la razonabilidad de esa relación resultante suelen definirse umbrales. Estos son una representación teórica del costo que afronta el sistema para responder a un determinado problema de salud sin la tecnología en cuestión. Tradicionalmente se han fijado entre 1 y 3 PBI per cápita o 50.000 USD por QALY. Sin embargo, estos valores han comenzado a cuestionarse. Las principales críticas tienen que ver con que la justificación teórica de su uso es insuficiente y al mismo tiempo no consideran la capacidad de aplicación en contextos concretos, ni la clasificación de los valores relativos de las intervenciones (Robinson et al., 2017). Estas reconocidas limitaciones, dieron lugar a la investigación y generación de umbrales alternativos mediante la definición de múltiples niveles de manera empírica, considerando el presupuesto disponible y los costos y beneficios de las diferentes formas en que el presupuesto disponible puede ser utilizado.

En línea con esto, Prinja et al. (2020) identificaron al menos 3 enfoques alternativos para determinar dichos umbrales:

1. Enfoque de "estantería", implica la evaluación de todas las intervenciones, que podrían considerarse para su inclusión en un paquete de beneficios; se clasifican todas las intervenciones en orden descendente según su rentabilidad, y posteriormente, se evalúan los requisitos presupuestarios para implementar cada una de esas intervenciones en el mismo orden descendente para llegar a ese punto donde la asignación cumple con la restricción presupuestaria. El valor del AVAC ganado por unidad monetaria gastada en la última intervención significa que ya no es posible financiar ninguna intervención que sea menos rentable que la anterior. La ventaja de este enfoque es que, al estimar los umbrales, no solo evalúa la rentabilidad, sino que también reconoce la asequibilidad en términos de restricción presupuestaria. Sin embargo, la principal limitación radica en los datos necesarios, la

información y las necesidades de capacidad para realizar estas evaluaciones. Esa es exactamente la razón por la que, a pesar de ser teóricamente robusto, el presupuesto de base pocas veces se practica.

2. Enfoque basado en la disposición de la sociedad a pagar por las intervenciones sanitarias. El consumidor toma una decisión sobre si gastar y cuánto gastar en un producto, se supone que es perfectamente racional. Sin embargo, es probable que la valoración de los umbrales de costo efectividad para una determinada persona que utilice este enfoque dependa de su propio estado patrimonial y podría generar inequidades.

3. Enfoque de "costo de oportunidad" del gasto sanitario actual. Si la nueva intervención que se introduce proporciona más AVAC por unidad monetaria gastada, entonces, siguiendo los criterios de maximización de la salud, resultará en una mejora en la salud de la población. Si los recursos están comprometidos con la financiación de una intervención, entonces no están disponibles para financiar y ejecutar otras. El costo de oportunidad de un compromiso de recursos es, por lo tanto, la salud a la que se renuncia porque estas "otras" intervenciones que están disponibles para el sistema de salud no se pueden realizar.

Si bien las estimaciones hechas en otros medios proporcionan un rango que puede servir como guía, cada país se encuentra en una mejor posición para definir sus propios umbrales tomando en consideraciones las particularidades de sus sistemas de salud y restricciones presupuestarias. Sin dudas, es recomendable utilizar datos propios de cada sistema de salud para ajustar los umbrales a cada realidad particular.

Los **estudios de costo beneficios** (por su sigla en inglés, *ABC-Activity Based Costing*) son estudios donde los costos y los beneficios son calculados en valores monetarios, volviendo posible determinar si una nueva tecnología o intervención en salud genera un beneficio neto para la sociedad. Permite medir programas con efectos diferentes y comparar un programa de forma absoluta. Para convertir las mejoras en cantidad y calidad de vida que se derivan de un programa o intervención sanitaria en unidades monetarias, se emplean principalmente; a) el enfoque del capital humano, centrado en las ganancias de productividad que se derivan de prolongar la vida humana y mejorar su calidad, b) métodos de valoración contingente, que obtienen las preferencias de la gente mediante encuestas sobre disposición a pagar y c) los estudios de preferencia revelada o de revelación implícita de las preferencias, que deducen la

disposición a pagar de la gente mediante la observación de su actitud en el mercado (Puig-Junoy, 2001).

Los **estudios de costos de enfermedad** son muy comunes, tienen por objetivo identificar y medir todos los costos asociados con una enfermedad y pueden incluir tanto los costos directos como indirectos asociados a una enfermedad en particular (Segel, 2006). Como costo directo, corresponde al costo de los recursos usados en el diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad bajo estudio, mientras que el indirecto mide el valor de los recursos que dejaron de ser generados por la presencia de la enfermedad.

Las evaluaciones económicas aplicadas a las evaluaciones de tecnologías sanitarias se basan en modelos matemáticos apropiados para facilitar la obtención de información para asistir a la toma de decisiones en salud. Un modelo es cualquier estructura matemática que represente los resultados económicos y de salud de una población en una variedad de escenarios, buscando informar sobre la asignación apropiada de recursos bajo situaciones de incertidumbre. Los modelos de Markov, también denominados modelos de transición de estados, corresponde a un modelo probabilístico, que permite estimar cuáles son los costos y los beneficios ante las distintas decisiones que pueden tomarse, incorporando toda la información relevante.

Finalmente, el **Análisis de Impacto Presupuestario (AIP)** en el campo de la salud, está definido como la estimación de los costos financieros netos que le representarían al sistema o a una institución, dar cobertura a una determinada intervención. En la práctica, los AIP se utilizan frecuentemente para asistir a la decisión de la inclusión o exclusión de medicamentos en formularios terapéuticos. Las guías actuales recomiendan desarrollar los AIP basándose en una evaluación económica debido a que ambos respetan la misma estructura epidemiológica (Garay et al., 2011).

Las agencias de ETS y los diferentes sistemas de salud en diferentes regiones y países del mundo vienen haciendo desde hace tiempo importantes avances en definir las dimensiones que serán consideradas al evaluar cada tecnología, así como los métodos y criterios a utilizar para juzgar el desempeño de estas en cada una de estas dimensiones, y la forma en que toda la información es valorada y utilizada en el proceso de toma de decisión (Ministerio de Salud de Argentina, 2021). En este contexto el Foro de Políticas de HTAi (por su sigla en inglés, *Health Technology Assessment International*), de Latinoamérica en el año 2018, exploraron las experiencias internacionales y se discutió acerca de la potencial aplicación de marcos de valor en la

región. De este modo, se definió un consenso en la utilización de los marcos de valor y se identificaron siete criterios prioritarios. Para el criterio de coste-efectividad dos de los cuatro grupos de discusión lo clasificaron inicialmente como un criterio imprescindible y otros dos como un criterio de prioridad alta (Pichon-Riviere et al., 2019). Se detalla:

Criterios imprescindibles o Core:

- Efectividad (magnitud y relevancia del beneficio clínico).
- Seguridad.
- Calidad de la evidencia.
- Carga de enfermedad.
- Severidad de la enfermedad.
- Impacto presupuestario.
- Costo-efectividad.

Criterios de prioridad alta

- Preferencias de los pacientes respecto a la tecnología.
- Accesibilidad por parte de los pacientes.
- Costos para el paciente y su familia (sostenibilidad del gasto).
- Impacto sobre la equidad.
- Impacto sobre la salud.

Criterios de prioridad media o baja

- Innovación.
- Costos para otros sectores de la sociedad.
- Costo de la tecnología.

Queda manifiesto que resulta fundamental avanzar en la definición de metodologías de evaluación estandarizadas que se encuentren documentadas y explicitadas, que permitan brindar transparencia y contribuir a la construcción de legitimidad de la propia instancia evaluativa

### **3.6. Evaluaciones Económicas de tratamientos de la AR**

#### **Estado del Arte**

El tratamiento de la AR, especialmente en el campo de los medicamentos innovadores ha cambiado durante los últimos años y en línea con las Guías Internacionales y locales mencionadas previamente, los pacientes con AR de moderada

a severamente activa, que han tenido una respuesta inadecuada a los DMARc pueden ser tratados con una molécula biológica o sintético dirigido.

UPA ha sido sometido a evaluación económica por las agencias de evaluación de tecnologías internacionales más destacadas, sin embargo, a la fecha no ha sido aún priorizado para evaluación por CONETEC. A continuación, se detalla una breve descripción de los resultados de las principales agencias:

El **Institute for Clinical and Economic Review (ICER, por su sigla en inglés)** realizó una evaluación económica cuyo objetivo principal fue estimar la costo efectividad de los JAKi para pacientes con AR moderada a severamente activa, mediante un modelo analítico de decisiones. (ICER, 2020). El objetivo del modelo era comparar cada uno de los tres JAKi, UPA, baricitinib y tofacitinib, con ADA, un inhibidor del TNF. Conforme con el modelo, las poblaciones elegidas fueron: a) pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a DMAR convencionales y que no han recibido DMARb o DMARsd, también conocidos como terapias dirigidas inmunomoduladoras (de su sigla en inglés, TIMs, targeted immune modulators), b) pacientes con una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia DMARb o DMARsd (TIMs) y aquellos con uso de JAK inhibidores como monoterapia y en combinación con DMAR convencionales. De acuerdo con el criterio PICOTS utilizado por ICER para la revisión de la literatura publicada, los resultados en términos de eficacia y seguridad fueron comparables entre los JAK inhibidores, UPA, Tofacitinib y Baricitinib. Ahora bien, basado con el modelo analítico de decisiones en el que compara los JAK inhibidores con ADA, desafortunadamente el modelo no pudo comparar directamente tofacitinib con ADA como así tampoco baricitinib con ADA debido a datos inadecuados en la población sin experiencia en TIM o con experiencia en TIM. Sin embargo, UPA asociado a DMARc en el estudio SELECT COMPARE, permitió una búsqueda específica (Fleischmann, 2019), por lo que el JAK inhibidor UPA fue utilizado como modelo de intervención. Los hallazgos de acuerdo con el caso base, mostraron que, con UPA, no se ganó ninguna diferencia en AVG comparado con ADA (0,985 AVG respectivamente). No obstante, UPA resultó en una ganancia de AVAC marginalmente mayor en comparación con ADA, aunque con un costo de adquisición del medicamento y costo total mayor. Sin embargo, estos costos más altos se atribuyen a que los pacientes permanecen más tiempo en tratamiento con UPA que con ADA, debido a mejores tasas de remisión y baja actividad de la enfermedad. Estos resultados se traducen en estimaciones de costo efectividad que caen por debajo del

límite superior del umbral de costo-utilidad comúnmente citado de u\$150 000 por AVAC. Los resultados de la comparación de modelos indirectos de Tofacitinib con ADA sugieren que, para el beneficio marginal que ofrece Tofacitinib, un precio mucho más alto que el de ADA puede no estar justificado.

**National Institute For Health And Care Excellence (por su sigla en inglés, NICE):** NICE analizó UPA para pacientes con AR con enfermedad severa cuya enfermedad había respondido de manera inadecuada a los DMARc. (NICE, 2020). Las estimaciones clínicas y de costo-efectividad de UPA en comparación con los DMARc fueron similares a lo que se observó anteriormente en otras evaluaciones de tecnología para AR. UPA dominó (es decir, fue menos costoso y más eficaz que el comparador) con un índice de costo-efectividad incremental (ICER) de menos de £ 30,000 por AVAC ganado cuando se aplicaron descuentos de comparador confidencial. El comité concluyó que UPA con MTX, se recomienda como una opción para el tratamiento de la AR activa en adultos cuya enfermedad ha respondido de manera inadecuada a DMARc, en caso de enfermedad severa (puntuación de actividad de la enfermedad DAS28 de más de 5,1). Los ensayos clínicos muestran que UPA con MTX u otros DMARc es más eficaz que la terapia DMARc para el tratamiento de la AR activa de moderada a severa, que no han respondido adecuadamente a DMARc. Los ensayos también muestran que UPA en terapia combinada o en monoterapia, es más eficaz que ADA con MTX o placebo con MTX. Debido a que no hay ensayos que comparen UPA con la gama completa de DMARb, q la evidencia a través de comparación indirecta muestra que UPA en terapia combinada o en monoterapia, brinda mejoría, así como los DMARb que NICE ya ha recomendado.

Ambas agencias concluyen que la incorporación de la alternativa UPA, significa un aumento de los costos, en función de un mayor beneficio en la salud de los pacientes con AR comparado con las alternativas DMARc y DMARb.

Si bien estos datos son valiosos, resulta necesario considerar la necesidad de realizar evaluaciones económicas basados en datos que reflejen la práctica local y proporcionen información valiosa para la toma de decisiones desde la perspectiva social en Argentina.

## **4. Metodología**

### **4.1. Tipo de estudio**

Evaluación económica de salud de costo efectividad, costo utilidad e impacto presupuestario.

Se trata de un estudio cuantitativo de evaluación económica que incluye efectividad (años de vida ganados, años de vida ajustados por calidad); eficiencia o costos (cálculo de costos directos); ETS (costo efectividad, costo-utilidad y AIP) del medicamento UPA en el tratamiento de la AR en Argentina, año 2021.

### **4.2. Fuentes de información y técnicas de recolección de datos**

La obtención de datos sobre efectos de las medicaciones se realizó en base a una búsqueda sistemática de la literatura, en las bases de datos electrónicas PubMed, LILACS y sitios web de sociedades científicas. Se realizó también una búsqueda genérica en Internet y búsqueda manual de los artículos completos correspondientes a referencias bibliográficas claves. Se identificaron los parámetros necesarios para las distintas evaluaciones económicas con JAK inhibidores centrados en la AR de moderada a severa con inadecuada respuesta a DMARc. Las palabras claves o Key words fueron: JAK inhibitors, Cost-effectiveness, Rheumatoid Arthritis, Budget impact, Argentina.

Las estrategias de búsqueda fueron diseñadas para obtener información local e internacional hasta abril de 2021. Se recopilaron datos de ensayos clínicos controlados aleatorios (ECCA) y de revisiones sistemáticas que utilizaron el marco PICOTS (Población, Intervención, Comparadores, Resultados, Tiempos y Configuración [Setting]), como así también estudios observacionales de cohorte, corte transversal, series de casos con al menos 100 pacientes, priorizando la inclusión de publicaciones de Argentina. En cuanto a las guías de práctica clínica se incluyeron fuentes secundarias publicadas en la literatura, nacionales e internacionales.

Las fuentes de información para la obtención de datos sobre costos fueron: vademécums, manual Farmacéutico Kairos o Alfabeta y entre los sitios webs consultados, caben mencionar el nomenclador bioquímico para los costos de U.B con valores proxy asignado por práctica, Ministerio de Economía de la Nación, Ministerio de Salud de la Nación para la obtención de presupuestos asignados para el año 2021 e

INDEC (fuente de datos de encuestas nacionales). Por último, los costos con técnica de micro-costeo, se ajustaron localmente, tomando como referencia la literatura internacional.

Los datos fueron procesados mediante hojas de cálculo Excel y presentados en tablas comparativas.

### **4.3. Población**

Se incluyeron adultos de 18 años o más con AR moderada a severamente activa y con una respuesta inadecuada o intolerancia a DMAR convencionales (DMARc). El nivel de actividad de la enfermedad se definió según escalas validadas y de uso frecuente en la AR (score de actividad de enfermedad 28 (de su sigla en inglés DAS28), Índice de actividad de la enfermedad clínica (de su sigla en inglés CDAI) e Índice de actividad de la enfermedad simplificado (de su sigla en inglés SDAI) y score de mejoría ACR20, ACR50 y ACR70.

### **4.4. Intervención analizada en la EE**

Se analiza UPA, reciente terapia JAKi introducida al mercado de salud de Argentina en 2020.

### **4.5. Horizonte Temporal**

Se estimó un horizonte temporal que incluye toda la historia de enfermedad del paciente con AR, desde el diagnóstico hasta su muerte. Para el análisis de impacto presupuestario potencial, se propone un horizonte de 5 años alcanzando de este modo una mayor proyección presupuestal.

### **4.6. Perspectiva de análisis**

En la perspectiva del análisis se consideró; el punto de vista del financiador, que incluye los gastos directos médicos. Se excluyeron los gastos del usuario correspondientes al gasto de bolsillo vinculado al medicamento MTX. Es dable considerar que UPA es un medicamento de alto costo que requiere el soporte del financiamiento del sistema de salud, según cual posea el paciente damnificado.

### **4.7. Moneda**

Los costos se expresaron en dólares estadounidenses (USD), de acuerdo con el tipo de cambio nominal (pesos argentinos/dólares estadounidenses) en 89 pesos por

cada dólar, con fecha 5 de marzo 2021, según los datos del Banco Central de la República Argentina.

## **4.8. Dimensiones, variables e indicadores**

Esencialmente la investigación es una evaluación económica de tecnologías de salud, de tipo costo efectividad, costo utilidad e impacto presupuestario potencial que comprende los siguientes diseños:

### **4.8.1- Investigar sobre la epidemiología de la AR, incluyendo: (OE1)**

#### **4.8.1.1. Epidemiología de la AR en Argentina, Latinoamérica y a nivel global**

Se investigó acerca de la epidemiológica de la AR en Argentina, de Latinoamérica como marco regional, como así también a nivel global, a través de una revisión sistemática de fuentes de datos secundarios. Para la revisión de fuentes de datos secundarios, se analizó la literatura de distintas bases de datos (Pubmed\_LILACS) privilegiando el nivel de evidencia, fuentes de datos locales, regionales y globales. La estrategia de búsqueda se definió con las siguientes palabras claves; Artritis Reumatoidea Argentina OR Arthritis Rheumatoid AND Morbidity OR Incidence OR Prevalence OR (instance:"regional"). Mortality OR Death Rate OR Epidemiology OR Health Status Disparities, Cost of Illness OR Burden OR DALY/AVAD. Se relevó también información través de expertos locales, sitios oficiales nacionales como el Ministerio de Salud de la Nación, INDEC y buscadores genéricos como Google.

#### **4.8.1.2. Densidad poblacional de los pacientes con AR en Argentina**

Conociendo los datos epidemiológicos, se estimó el indicador; *densidad poblacional de pacientes con AR en Argentina*, como una relación entre cantidad de pacientes con AR en Argentina sobre la cantidad de médicos reumatólogos del país. La fuente de datos de interés, como cantidad de médicos reumatólogos y su distribución en territorio argentino, fueron revelados por la Sociedad Argentina de Reumatología.

Dicho indicador se basó en la siguiente fórmula:

*Nº de pacientes con AR en Argentina / Nº de médicos reumatólogos especializados en Argentina.*

Donde:

- Nº de pacientes con AR en Argentina, se calculó sobre las proyecciones de población 2010-2040, del Instituto Nacional de Estadística y Censos, INDEC, calculado en 45. 808.747 habitantes para el año 2021 (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2013) y de acuerdo con la prevalencia de la AR de 940 c/100.000 habitantes en Argentina (Scublinsky et al., 2010).

- Nº de médicos reumatólogos especializados en Argentina, según información aportada por la Sociedad Argentina de Reumatología.

#### **4.8.1.3. AVPP en pacientes con AR en Argentina**

Los Años de Vida Potencialmente Perdidos (AVPP), se estimaron en base a la población objetivo, pacientes con AR de moderada a severa actividad MTX-IR. Se utilizó la siguiente metodología y fórmula:

A) *Esperanza de vida general, de 75 años estimada para Argentina 2021*, utilizando como fuente las estadísticas vitales del Ministerio de Salud de Argentina 2021 (INDEC, 2013).

B) *Esperanza de vida de pacientes con AR en Argentina*, de 63 años estimada para Argentina, utilizando como fuente la información publicada sobre mortalidad por el Instituto de Rehabilitación Psicofísica de Buenos Aires (Saint Martin, 2015).

C) *Pacientes con AR de moderada a severa actividad MTX-IR en Argentina*.

Dicha estimación se calculó de acuerdo con la siguiente metodología:

- Conforme con las proyecciones de población 2010-2040, del Instituto Nacional de Estadística y Censos, INDEC, calculado en 45. 808.747 habitantes para el año 2021 (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2013), y de acuerdo con la prevalencia del 0,94% de AR en Argentina, hallado en la literatura (Scublinsky et al., 2010), se calculó la estimación epidemiológica para la AR en Argentina.

- Distribución de los casos de AR en relación con la severidad de la enfermedad, donde el 20% de los pacientes presenta una enfermedad leve, 51% moderada y 29% severa. Este dato fue basado en la literatura local, quienes describen la conformación de un panel de expertos que aplicaron metodología Delphi. Dicho panel fue constituido por siete especialistas en reumatología, provenientes de diferentes hospitales o centros de reumatología de referencia, tanto del ámbito privado como público, con más de diez años de experiencia en el manejo de la AR en Argentina (Secco et al., 2020).

- Se asumió de esta forma que el 80% de los pacientes con AR padecen una enfermedad de moderada a severa. Sobre este cálculo, se estimó el porcentaje de pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes a MTX, basado en lo citado por Arturi et al. (2008), quien refiere que el 45% de los pacientes (rango: 36%-54%) presentan una respuesta inadecuada al tratamiento con drogas modificadoras de la AR convencionales (DMARc).

En base a lo referido, se empleó la siguiente fórmula=

$$(\Sigma (EV \text{ ARGENTINA} - EV \text{ AR}) \times N$$

Donde:

- EV Argentina=Esperanza de vida general en Argentina
- EV Argentina= Esperanza de vida en pacientes con AR en Argentina
- N=Prevalencia en Argentina de pacientes con AR de moderada a severa

y con MTX-IR.

**AVPP= (esperanza de vida argentina – {esperanza de vida en la población con AR}) x Población con AR moderada a severa MTX-IR**

#### **4.8.1.4. Pérdida de capacidad funcional de los pacientes como consecuencia de la AR en Argentina**

El cuestionario de evaluación de Salud, *Health Assessment Questionnaire*, por su sigla en inglés HAQ, es el instrumento específico para enfermedades reumáticas más conocido por los reumatólogos. En el año 2011, se publicó la versión validada para argentina como un instrumento útil para documentar el estado clínico, la evolución y el pronóstico funcional de pacientes con AR (Waimann et al., 2011).

Tal como ya fue mencionado en el punto 3.1 del marco teórico, en un estudio descriptivo y multicéntrico de Argentina, hallaron que un valor de HAQ mayor a 0,87 se asoció con discapacidad laboral (Hogrefe et al., 2009). Luego, basado en la estimación epidemiológicas referida en el punto 4.8.1.1, se evaluó la población con AR de moderada a severa que sufren pérdida de productividad laboral. Dicho cálculo se basó en lo hallado por Bru Morón et al. (2012) quienes calcularon la relación entre la pérdida de productividad laboral y actividad de enfermedad, medido por DAS28. Los autores encontraron que en promedio un *46% de la población*, con un índice de actividad de enfermedad DAS28 >3.2 a <5.1, presentó disminución de la productividad laboral, con una p valor < a 0.01.

## **4.8.2. Valorar la efectividad de UPA en el tratamiento de la AR como resultado en salud; basado en (OE 2)**

### **4.8.2.1. Remisión**

Tal como ya ha sido mencionado en el marco teórico, la remisión en la AR se ha establecido como el principal objetivo de tratamiento. En los últimos años se han desarrollado índices compuestos que permiten medir la actividad de la enfermedad en la AR. Las medidas más recomendadas para medir actividad de la enfermedad son: DAS28, SDAI y CDAI. Estos son instrumentos válidos, sensibles al cambio, tienen valores de corte según remisión y actividad baja, moderada y alta y son factibles de usar en la práctica diaria. SAR (2013).

En esta tesis se utilizó como índice de actividad de enfermedad el DAS28.

El índice incluye las siguientes variables

- Número de articulaciones dolorosas (Rango: 0-28)
- Número de articulaciones tumefactas (Rango 0-28)
- Eritrosedimentación o Proteína C Reactiva.
- Evaluación global de la enfermedad por el paciente (EVA). Rango

0-100

Cálculo del DAS28:

Puede utilizarse con o sin evaluación global y de acuerdo con ello contar con tres o cuatro ítems a volcar en dos fórmulas diferentes:

$$\text{-DAS28 - 4 (4 variables)} = 0.56 (\sqrt{\text{número de articulaciones dolorosas -28}}) + 0.28 (\sqrt{\text{número de articulaciones tumefactas-28}}) + 0.70 (\text{ERS}) + 0.014$$

$$\text{-DAS 28 - 3 (3 variables)} = 0.56 (\sqrt{\text{número de articulaciones dolorosas 28}}) + 0.28 (\sqrt{\text{número de articulaciones tumefactas 28}}) + 0.70 (\text{ERS}) \times 1.08 + 0.16$$

El rango de resultado va de **0 a 9.4**. El hallazgo de remisión se obtiene cuando un paciente presenta un valor de DAS28 por debajo de 2.6 puntos.

El índice de DAS28, permite evaluar y discriminar entre remisión, baja y severa actividad de la enfermedad, como muestra la Tabla 6.

**Tabla 6. Estadios de la AR, según el índice de actividad de enfermedad DAS28**

DAS28	Actividad de enfermedad
< 2.6	Remisión
2.6-≤3.2	Baja Actividad
≥ 3.2 a ≤ 5.1	Moderada actividad
≥5.1	Severa actividad

Fuente: (SAR, 2013)

#### 4.8.2.2. Años de Vida Ganados (AVG)

Para su cálculo se utilizó un enfoque contrafáctico, donde los AVG se estimaron como la diferencia entre los AVPP sin tratamiento y los AVG luego de la intervención de UPA, utilizando la siguiente fórmula

$$\text{AVG} = \text{AVPP sin tratamiento} - \text{AVG con tratamiento}$$

Donde:

- AVPP sin tratamiento, su resultado se tomó del cálculo hallado en el punto 4.8.1.3.
- AVG con tratamiento, UPA, su resultado se obtuvo de la evidencia internacional, ICER (ICER, 2020), ya que no existen datos locales disponibles.

#### 4.8.2.3. Años de vida ajustados por calidad (AVAC)

Para el cálculo de utilidades se tomó como referencia los datos publicados por ICER (ICER, 2020), dado que a la fecha no se encuentran publicadas estas estimaciones en pacientes con AR en tratamiento con UPA en Argentina. Para el cálculo de las utilidades se mapearon las puntuaciones de HAQ a EQ-5D. EuroQol o EQ-5D es uno de los instrumentos más utilizados en la valoración del estado de salud, abarca dimensiones físicas, psicológicas y sociales y HAQ es una medida ampliamente utilizada en ensayos clínicos de AR, y ha demostrado una buena correlación con EQ-5D. Las utilidades representan una evaluación del estado de salud en una escala continua que va de 0 a 1, siendo 0 un equivalente a estar muerto y 1 representa el mejor estado de salud posible.

El cálculo del indicador AVAC, surge de la multiplicación de la utilidad para UPA por el número de meses expresado en años que permanezcan intervenidos los pacientes. Al igual que lo referido para las utilidades, en Argentina, no existen estimaciones

calculadas de AVAC para UPA, por lo que dicho cálculo se tomó de los datos surgidos del estudio ICER, (ICER, 2020).

### **4.8.3. Estimar los costos directos del tratamiento de la AR con UPA en Argentina (OE 3)**

Los costos médicos anuales incurridos en pacientes con AR de moderada a severa en tratamiento con UPA, se estiman sumando los costos relacionados con; costo de adquisición de UPA, monitoreo del paciente y el costo de los posibles efectos adversos, calculados como una adaptación local de costos estimados en el plano internacional por micro-costeo.

Se describe también el costo de ADA, terapia DMARb, utilizada para el análisis económico comparativo y se excluye el análisis de costo de los DMARc, como opción de terapia combinada.

#### **4.8.3.1. Costo anual promedio de la adquisición de UPA**

Como primer paso, se valuó el costo unitario del medicamento a partir del costo de adquisición de UPA en base al precio de venta al público, consultado en fuentes secundarias como el manual Farmacéutico Kairos o Alfabeta y de acuerdo con la posología del medicamento, en base a lo referido en el prospecto aprobado por ANMAT. El costo anual promedio fue el resultado de multiplicar el costo unitario por el esquema de dosis requerida por año (12 meses).

#### **4.8.3.2. Costo anual de los posibles eventos adversos asociados al tratamiento con UPA**

Se sintetizó en los costos de los eventos adversos serios de especial interés como son *infección seria, eventos cardíacos graves, tromboembolismo venoso, Carcinoma de piel no melanoma y otras malignidades*. Las probabilidades de ocurrencia de los eventos adversos para UPA 15mg en la población con AR de moderada a severa MTX-IR, se extrajo de la literatura, el cual se expresa como evento cada 100 pacientes-año (Fleischmann et al., 2019). El costo unitario de los eventos adversos se obtuvo de datos calculados por técnicas de micro-costeo, realizado por una consultora local, solicitado por el laboratorio productor de UPA.

El costo anual por paciente año corresponde a la sumatoria de los costos unitarios y el costo anual total por evento adverso en la población objetivo se obtuvo multiplicando

la ocurrencia de eventos adversos, de acuerdo con la estimación epidemiológica de pacientes con AR de moderada a severa MTX-IR en Argentina expresada en el punto 4.8.3.1, por el costo unitario de los eventos adversos. Los valores se expresan en moneda USD.

#### **4.8.3.3. Costo anual de los principales recursos para el monitoreo de los pacientes en tratamiento con UPA**

Corresponde a los controles de laboratorio, en base a los principales recursos consumidos acorde a la opinión de expertos, guías de práctica clínica Sociedad Argentina de Reumatología y a los datos surgidos de la literatura. Se incluye: Test de tuberculosis a través de la intradermo reacción de Mantoux; Hemograma completo que comprende la realización de hematocrito, recuento de glóbulos blancos y glóbulos rojos; dosaje de hemoglobina; fórmula leucocitaria; caracteres morfológicos e índices hematimétricos; proteína C reactiva; creatinina en sangre; creatinquinasa; hepatograma que comprende la determinación de GOT, GPT, Fosfatasa Alcalina, Bilirrubina Total, Directa e Indirecta y perfil lipídico que comprende la realización de Colesterol Total, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol y Triglicéridos.

Las pruebas de laboratorio se realizan con una frecuencia trimestral, excepto para la prueba de tuberculosis, que corresponde a un monitoreo anual, y es una práctica también sugerida en el prospecto de UPA. El primer chequeo de laboratorio se realiza previo al inicio del tratamiento.

Para la obtención del costo de las prácticas bioquímicas se recurrió al Nomenclador Único Bioquímico, de acuerdo con la versión 2012, actualización 2016, publicado en la Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina (CUBRA), donde se lista el costo de cada práctica en U.B. El costo de la U.B varía en cada jurisdicción del país e incluso entre instituciones públicas y privadas. Frente a esta variable y con el intento de unificar este valor, se tomó el costo de U.B. publicado en el Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal a diciembre 2020, el cual corresponde a 59 pesos argentinos por cada U.B. Finalmente, el arancel se obtiene multiplicando el valor asignado a la U.B. por el número de unidades que corresponde a la práctica bioquímica.

#### **4.8.3.4. Costo directo total anual de UPA**

Corresponde a la sumatoria de los costos descritos en los puntos 4.8.3.1; 4.8.3.2 y 4.8.3.3. Este costo representa la estimación de cuánto cuesta por paciente año el tratamiento con UPA.

Cabe aclarar que los costos de monitoreo del tratamiento y de los posibles eventos adversos son asumidos por igual para ADA.

Se excluyeron de este análisis los costos de la administración de la medicación ya que se trata de medicamentos no demanda gastos en su administración.

#### **4.8.4. Analizar la costo-efectividad de UPA comparada con ADA en pacientes con AR moderada a severa MTX-IR (OE 4)**

Debido a la complejidad que demanda el desarrollo de un modelo de Markov específico para este estudio y sumado a la falta de datos que permita obtener las probabilidades en las transiciones de los estadios de la AR, se decidió para el ejercicio de esta tesis abordar la costo efectividad con los datos aportados por los modelos ya desarrollados por la literatura previamente citada, barrera que se asume como una limitación de esta tesis.

La evaluación se realizó a través de la comparación entre UPA y ADA original. ADA es elegido comparador debido a su amplio uso en la práctica clínica, además de ser un comparador activo, gold estándar DMARb, en estudios de investigación clínica.

Tanto para UPA como para ADA, el costo total anual incluye; los costos de adquisición del medicamento, costo de los principales eventos adversos y del monitoreo del tratamiento. Dichos costos se tomaron del desarrollo del punto 4.8.3.4 y fueron asumidos por igual para ambas drogas, salvo el costo de adquisición del medicamento UPA y ADA.

Como medidas de efectividad, se utilizaron:

- Remisión, se utilizó el índice DAS28-PCR (<2,6), como una medida subrogada. Los datos sobre el porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión por DAS28, se extrajo del estudio Select Compare, que analiza la eficacia y seguridad de UPA frente a placebo y ADA en la población con AR de moderada a severa MTX-IR, resultado a semana 24 (Fleischmann, 2019a) (Fleischmann, 2019b).

- AVG estimados para UPA y ADA, resultado obtenido del estudio de ICER (ICER, 2020).

Se utilizó la siguiente fórmula:

Resta de costos y efectos entre UPA y ADA, en este caso la razón de costo efectividad incremental es la comparación del costo incremental sobre resultados incrementales ( $\Delta C/\Delta E$ ): muestra cuánto estamos pagando extra por una unidad extra de resultado.

$$\text{Remisión} = \frac{\text{costo anual UPA} - \text{costo anual ADA}}{\text{remisión DAS28 UPA} - \text{remisión DAS28 ADA}}$$

$$\text{AVG} = \frac{\text{costo anual UPA} - \text{costo anual ADA}}{\text{AVG UPA} - \text{AVG ADA}}$$

Frente al escenario de efectos o consecuencias idénticas, la evaluación minimización de costos permitirá identificar la alternativa de menor costo aplicando la siguiente fórmula:

$$x: \text{costo UPA} - \text{costo ADA}$$

#### **4.8.5. Analizar la costo-utilidad de acuerdo con los umbrales propuestos y descriptos para Argentina (OE 5)**

Para describir los umbrales de costo-utilidad se tomó como referencia la revisión bibliográfica acerca de la evidencia empírica en estimaciones de umbrales costo-efectividad (Ministerio de Salud de Argentina, 2021), publicado por Pichon-Riviere et al. (2017), quienes estiman umbrales de costo efectividad basados en el gasto per cápita en salud y en la esperanza de vida al nacer utilizando evidencia empírica de 176 países. Para esto utilizan la relación entre la costo-efectividad de las intervenciones y el grado de aumento que van a promover en el gasto en salud per cápita, sabiendo que cuanto menos costo-efectivas sean las intervenciones, mayor será el aumento que van a promover en el gasto en salud per cápita. Para Argentina fue estimado un umbral entre un 0,5 y 1 PBI per cápita. Dicho umbral es el asumido para este análisis. El PBI per cápita para Argentina 2021, se tomó de los datos publicados por el Banco Mundial, expresado en u\$. (Banco Mundial, 2021).

Para el indicador costo utilidad se utilizó la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Costo anual UPA+MTX (USD)}}{\text{AVAC UPA}}$$

#### **4.8.6. Análisis de Impacto Presupuestario de UPA para la seguridad social (OE 6)**

Los componentes principales para el análisis fueron; la población elegible, la tasa de difusión (cuotas de mercado) para UPA y los costos asociados a la intervención con UPA. Dicho análisis se realizó desde la perspectiva del financiador de la Seguridad Social, Obras sociales Nacionales. El horizonte temporal es de cinco años con el objetivo de estimar el impacto presupuestario de la incorporación de UPA. Como otros ajustes se calculó una tasa de adherencia del 100%, inflación 0% y una cobertura financiera del 100%.

Descripción de los componentes del modelo de AIP potencial:

- La población elegible; donde el número de pacientes elegibles para recibir UPA se estimó utilizando un enfoque epidemiológico de arriba hacia abajo, es decir, los pacientes ingresan al modelo potencial cada año sobre la base de la prevalencia de la AR. La cantidad de pacientes asignados al año inicial se proyecta en base al crecimiento poblacional, de acuerdo con las estimaciones y proyecciones de población 2010-2040, del Instituto Nacional de Estadística y Censos, INDEC (2013) y de acuerdo con la masa poblacional a la que brinda cobertura las OSN. Así mismo, se aplicaron las estimaciones en relación con la severidad de la enfermedad y al porcentaje de pacientes MTX-IR. Se estimó así la población elegible con AR de moderada a severa MTX-IR para UPA.

- Las cuotas de mercado para UPA (market share), se obtuvo del AIP que el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) realizó para el laboratorio Abbvie en el mes de enero de 2020.

- Los costos asociados a la intervención con UPA se detallan en el punto

4.8.2.4

#### **4.8.7. Analizar el efecto de la variación de resultados aplicando un análisis de sensibilidad**

El presente análisis de evaluaciones económicas trae aparejado cierto margen de incertidumbre debido a que no se cuenta con suficiente información metodológicamente comparable. Asimismo, la adaptación de esta metodología a las condiciones argentinas puede provocar diferencias en algunos de los indicadores analizados. Para conocer el efecto de estas variaciones se realizó un análisis de sensibilidad que consiste en el cálculo de los resultados bajo diversas hipótesis en cuanto al valor de las variables o parámetros inciertos.

La realización de un análisis de sensibilidad implica tres pasos: identificar los parámetros sobre los que existe una incertidumbre respecto a su valor real, identificar el posible rango de valores que puede tomar ese parámetro y calcular los resultados del estudio con los diferentes valores de esos parámetros. Las variables analizadas son:

4.8.7.1. Efectividad por remisión, medido por *DAS28*, para UPA y ADA. Se postuló una diferencia de <25% y >50%. Los resultados de referencia fueron tomados del estudio de Fleischmann et al. (2019a), semana 24.

4.8.7.2. Costo total anual por paciente: modificando solo el costo de adquisición de UPA y ADA, se aplicaron dos escenarios de descuentos hipotéticos, ya que no existen rangos ni bandas de descuentos homogéneos ni uniformes definidos para las OSN. Los descuentos planteados son en función de una nueva tecnología UPA y ADA, tecnología con 20 años en el mercado de medicamentos.

- Descuento del 80%
- Descuento del 20%

4.8.7.3. Impacto Presupuestario a OSN: Se planteó un cambio de escenario del costo total por paciente de UPA aplicando un descuento del 20% y del 80% a fin de analizar la variación, respecto al basal, en el total de la población estimada para el año 2021.

Para todas las variables analizadas los resultados se expresan en USD.

#### 4.9. Tabla operacional metodológica

OBJ. ESPEC.	Sub obj. esp.	VARIABLE	MÉTODO	INDICADORES	RESULTADOS ESPERADOS
<b>1. <u>Investigar sobre la epidemiología de la AR (OE 1)</u></b>	<b>1.1 Epidemiología de la AR en Argentina, Latinoamérica y a nivel global.</b>	-Prevalencia de la AR en Argentina.	Evidencia provista por literatura local e internacional.	<u>Prevalencia</u> : número de casos totales de AR/población total en Argentina 2021.	Epidemiología de la AR
		-Incidencia de la AR en Argentina.	Datos locales provistos por la Sociedad Argentina de Reumatología.	<u>Incidencia</u> : número de casos nuevos de AR/población total en Argentina 2021.	
		-AVAD de la AR en Argentina.		<u>AVAD</u> : $\Sigma$ de dos componentes, AVP por muerte prematura y AVP por discapacidad.	
	<b>1.2- Densidad poblacional de pacientes con AR en Argentina.</b>	Prevalencia de la AR en Argentina		<u>Densidad poblacional de pacientes con AR en Argentina</u> :	
		Cantidad de médicos reumatólogos en Argentina		número de pacientes con AR en Argentina/ número de médicos reumatólogos	

				en Argentina 2021	
	<b>1.3-AVPP en pacientes con AR en Argentina.</b>				
			-Expectativa de vida general, de 75 años estimada para Argentina 2021. Fuente, estadísticas vitales del Ministerio de Salud de Argentina 2021.	<u>AVPP:</u> (esperanza de vida argentina [75años] – (esperanza de vida en la población con AR [63años]) × Población con AR moderada a severa MTX-IR	Años de vida potencialmente perdidos en pacientes con AR en Argentina, año 2021.
			-Expectativa de vida de pacientes con AR en Argentina, de 63 años estimada para Argentina. Datos revelados de la literatura local.		
			-Pacientes con AR de moderada a severa actividad MTX-IR en Argentina.		

			Datos revelados de la literatura local.		
	<b>1.4- Pérdida de la capacidad funcional de los pacientes, como consecuencia de AR en Argentina</b>	HAQ	Evidencia provista por la literatura local:  (J.F. Hogrefe, 2009)  (Carolina Bru Morón, 2012)	<u>HAQ-DI</u>	Cantidad de pacientes con AR de moderada a severa que sufren pérdida de productividad laboral por incapacidad funcional en Argentina.
<b>2. Valorar la efectividad de UPA en el tratamiento de la AR como resultado en salud (OE 2).</b>	<b>2.1- Remisión</b>	Índices de actividad de la AR	Evidencia local	Índice de actividad de enfermedad DAS28	Porcentaje de pacientes en remisión por DAS28.

	<b>2.2-AVG</b>	Potenciales Años de vida ganados en pacientes con AR en tratamiento con UPA.	Enfoque contrafáctico y evidencia internacional, ICER (ICER, 2020)	a) AVPP: (esperanza de vida argentina [75años] – (esperanza de vida en la población con AR [63años]) × Población con AR moderada a severa MTX-IR. b)AVG=AVPP (s/tto) - AVPP (c/tto)	Años de vida ganados en pacientes con AR en tratamiento con UPA.
	<b>2.3- AVAC</b>	Utilidad de los pacientes con AR en tratamiento con UPA.	Mapeo de las puntuaciones de HAQ-DI a EQ-5D. Evidencia Internacional (ICER, 2020).	AVAC (QALY)= U (buena salud, 1 año) = U (buena salud) × 1.	Valores entre 0-1, estimado para para la población con AR en Argentina
		Cálculo de los años de vida ajustados a calidad (AVAC)	Evidencia Internacional, ICER (ICER, 2020)	Utilidad estimada para UPA × número de meses (expresado en años) que permanezcan intervenidos los pacientes.	AVACs en pacientes con AR moderada a severa tratados con UPA.
<b>3. <u>Estimar los costos directos del tratamiento de la AR con UPA en Argentina (OE 3)</u></b>		Costo anual promedio de la adquisición de UPA	Micro-costeo	Costo unitario de UPA × el esquema de dosis requerida por año (12 meses)	Costos directos del tratamiento con UPA en Argentina

		Costo anual de los posibles eventos adversos asociados al tratamiento con UPA	Adaptación local de costos estimados en el plano internacional por técnica de micro-costeo	$\Sigma$ (Población $\times$ riesgo de ocurrencia del evento adverso) $\times$ el costo unitario de cada evento adverso.	
		Costo anual de los principales recursos para el monitoreo de los pacientes en tratamiento con UPA	Micro-costeo	Valor asignado a la U.B. $\times$ el número de unidades que corresponde a la práctica bioquímica.	
		Costo directo total anual	Micro-costeo	$\Sigma$ costo por adquisición de UPA, eventos adversos y monitoreo del tratamiento.	
<b>4. <u>Analizar la costo efectividad incremental de UPA comparada con ADA en pacientes con AR en Argentina (OE 4).</u></b>	<b>4.1- Remisión</b>	Costo de adquisición de UPA y ADA. % de DAS28 (<2,6), remisión, para UPA y ADA.	Costo de UPA y ADA, resultados OE 3 y literatura internacional SELECT COMPARE	3- a) (Costo anual UPA/ UPA DAS28 remisión) - (Costo anual de ADA/ADA DAS28 remisión) b) (costo anual UPA/UPA DAS28 remisión) / (costo anual UPA/UPA DAS28 remisión).	ECEI

	<b>4.2-AVG</b>	Costo de adquisición de UPA y ADA. AVG UPA y ADA	Costo de UPA y ADA, resultados OE 3 y literatura internacional ICER	a) (Costo anual UPA/ AVG UPA) - (Costo anual de ADA/ AVG ADA) b) (costo anual UPA/AVG UPA) / (costo anual UPA/AVG UPA).	
<b>5. <u>Analizar la costo utilidad de UPA de acuerdo con los umbrales propuestos y descriptos.</u></b>		Costo utilidad UPA	Costo de adquisición de UPA, tomado del OE 3. AVAC de UPA, literatura internacional, ICER.	Tasa de costo utilidad para UPA en el tratamiento de la AR=	Costo por AVACs ganados en función de la calidad de vida con UPA en Argentina
				Costo anual de UPA/AVAC UPA	
				De acuerdo con la evidencia bibliográfica consultada, para Argentina se estimó un <u>umbral entre un 0,5 y 1 PBI per cápita.</u>	
		Población elegible de las OSN en Argentina, las cuotas de mercado para UPA y los costos asociados a la intervención .	1- Población elegible de las OSN se estimó según un enfoque epidemiológico de arriba hacia abajo, sobre la base de la	Población elegible para UPA de las OSN de Argentina con AR moderada a severa, horizonte temporal de 5 años.	Costo por AVACs ganados en función de la calidad de vida con UPA en Argentina Impacto Presupuestario de UPA en OSN de Argentina.

			prevalencia de la AR. La cantidad de pacientes asignados al año inicial se proyecta en base al crecimiento poblacional de Argentina 2010-2040, del Instituto Nacional de Estadística y Censos, INDEC.		
<b>6. <u>Estimar el Impacto presupuestario de UPA en el subsector de la seguridad social en Argentina (OE 6)</u></b>		Horizonte temporal de 5 años.	2- Cuotas de mercado para UPA, extraído de AIP realizado por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria.	Población elegible para UPA de las OSN de Argentina con AR moderada a severa, horizonte temporal de 5 años.	Impacto Presupuestario de UPA en OSN de Argentina.

## **5. DESARROLLO**

### **5.1. Investigar sobre la epidemiología de la AR, incluyendo (OE1)**

#### **5.1.1. Epidemiológica de la AR en Argentina, Latinoamérica y a nivel global**

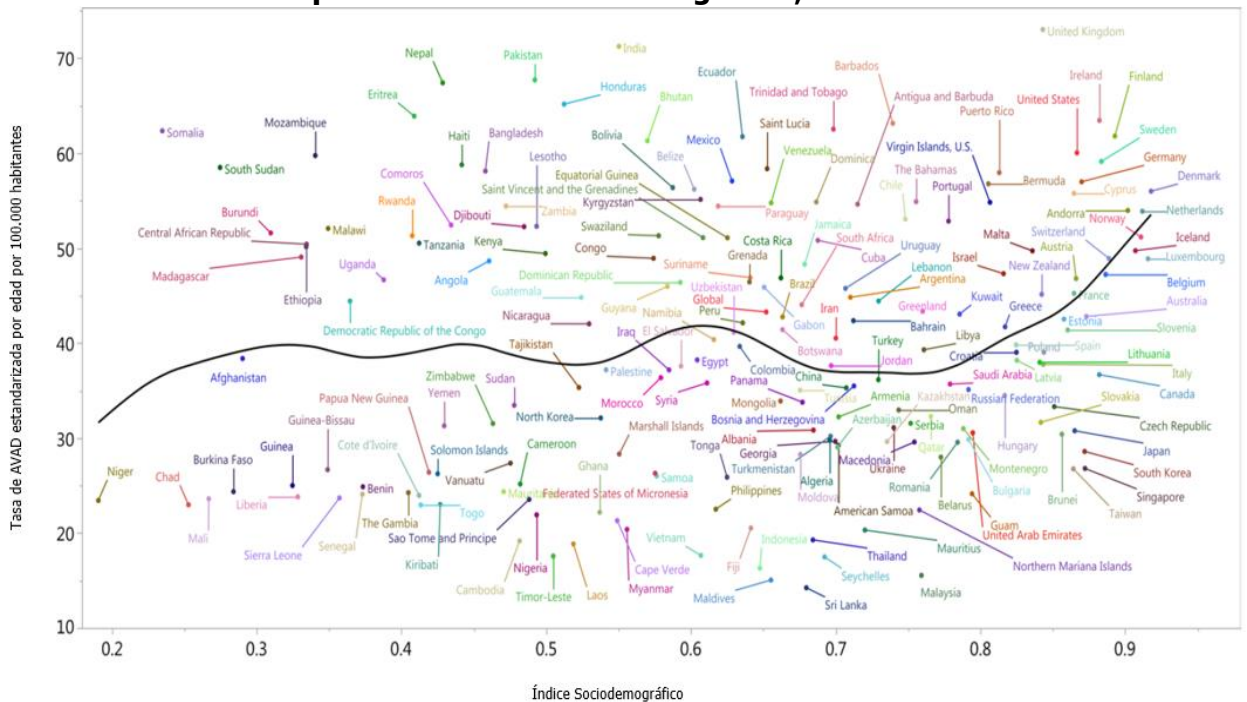
No existen en Argentina datos representativos poblacionales acerca de indicadores epidemiológicos como prevalencia completa, incidencia anual de casos en los distintos niveles de gravedad ni tasa de letalidad. Entre la evidencia epidemiológica de Argentina hallado en la literatura, se destacan; Spindler et al. (2002), quienes analizaron la prevalencia de la enfermedad en el municipio de San Miguel de Tucumán. Identificaron 695 casos de AR, 86% mujeres, con una edad media al diagnóstico de 45,2  $\pm$  13,7 años. La prevalencia total fue de 1.97 por 1000 (IC95% 1.8-2), siendo de 0.6 para varones y de 3.2 para mujeres. Datos similares fueron observados por Soriano et al. (2003) en el Hospital Italiano de Buenos Aires. En este estudio se evaluó además la incidencia de la enfermedad, observándose que la misma fue de 2.4 por 10.000 personas/año, siendo mayor en mujeres 3.3 por 10.000 personas/año que en varones 1.1 por 10.000 personas/año. Utilizando una técnica de captura y recaptura, Scublinsky et al. (2010), evaluaron la prevalencia de AR en la localidad de Luján y observaron una prevalencia general de 940 cada 100.000 personas (IC95% 0.86-1.02), siendo la frecuencia mayor en mujeres: 1.54% (IC95% 1.40-1.69) que en varones: 0.40 (IC95% 0.32-0.40). Más recientemente publicado por Anastasia Secco et al. (2020), luego de un análisis realizado por un panel Delphi, el grupo de expertos consensuó que la prevalencia estimada por Scublinsky et al. (2010) (940 cada 100.000 personas, IC95%: 0.86 a 1.02), es la más representativa de la situación en Argentina, aunque dista de proveer un panorama epidemiológico representativo. En relación con la tasa de incidencia anual, se acordó 19 cada 100,000 personas (IC95%: 17 a 20), tal como fue reportado por Di et al. (2016).

Respecto a la epidemiología de la enfermedad en Latinoamérica, las tasas de incidencia y prevalencia varían considerablemente. De acuerdo con un estudio llevado a cabo en diferentes países de América Latina, la prevalencia es cercana al 1% (Rudan, 2015).

La Organización Mundial de la Salud, (OMS) y la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR, por sus siglas en inglés), desarrollaron un programa denominado *Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases* (por su sigla en inglés COPCORD), con el objetivo de obtener, de forma sencilla y económica, datos sobre enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas en países en vía de desarrollo. De esta forma, se creó en el año 2009 el "Grupo Latino Americano De Estudio de Enfermedades Reumáticas de Pueblos Originarios", GLADERPO que, siguiendo la metodología descrita, en Argentina se realizó un estudio que incluyó individuos  $\geq$  de 18 años, auto-reconocidos como qom y wichi, residentes en la ciudad de Rosario y en la comunidad de Misión Chaqueña "El Algarrobal", departamento de San Martín, provincia de Salta. Luego de la evaluación reumatológica el 42% y 29% (p 0.246) de los pacientes qom y wichi tenían antecedentes familiares de AR. Las prevalencias de AR en ambas comunidades fueron altas, con marcada agresividad de la enfermedad, así como impactante limitación funcional. Existió un retraso promedio en el diagnóstico de 2 años (Quintana et al., 2020).

En un análisis global, basado en un análisis sistemático del estudio de *Global Burden Disease* (GBD, por su sigla en inglés) del año 2017 en AR, sobre prevalencia, incidencia, AVAD y tasas estandarizadas por edad en 195 países de 1990 a 2017, refiere casi 20 millones de casos prevalentes, 1.2 millones de casos incidentes y 3.4 millones de AVAD. Estos datos resaltan la carga global significativa, aunque poco reconocida, de la AR. GBD 2017, también mostró que la prevalencia estandarizada por edad y las tasas de AVAD fueron más altas en mujeres, aumentaron con la edad y alcanzaron su punto máximo en los grupos de 70 a 74 años y 75 a 79 años entre mujeres y hombres, respectivamente. Además, la tasa de incidencia estandarizada por edad fue mayor también en las mujeres y aumentó con la edad, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los hombres y mujeres mayores de 70 años. Los datos aportados para el Sur de Latinoamérica revelan 217.872 casos prevalentes, 12.377 casos incidentes y 36.371 AVAC (Safiri et al., 2019). En la Figura 6, se pueden observar las tasas de AVAD estandarizadas por edad de AR a lo largo de 195 países.

**Figura 6. Tasas de AVAD estandarizadas por edad de artritis reumatoidea en 195 países e índice sociodemográfico, 2017**



Fuente: Safiri et al. (2019).

Nota: Los valores esperados se muestran en la línea negra. Cada punto muestra la tasa de AVAD estandarizada por edad observada para un país específico en 2017. AVAD, año de vida ajustado por discapacidad.

Para Argentina, la información provista por Health Metrics and Evaluation, Global Burden Disease, los años de vida ajustados por discapacidad debido a la AR en Argentina para el 2017 fueron 50.64 por 100 000 (IC95%: 37.93 a 65.01); los casos prevalentes, 304.9 por 100.000 habitantes (272.47 a 336.36); y los casos incidentes, 17.29 por 100.000 habitantes por año (15.3 a 19.2). Las muertes correspondieron a 0.47 por 100.000 habitantes en ese año (GBD, 2020). La prevalencia encontrada es similar a la de Brasil, y ambas más altas que la de México, según esta fuente.

### 5.1.2. Densidad poblacional de los pacientes con AR en Argentina

Se estimó el indicador *Densidad Poblacional de Pacientes con AR en Argentina* construido a partir de los datos epidemiológicos que muestra la Tabla 7.

**Tabla 7. Variables epidemiológicas de la AR en Argentina**

PARÁMETRO POBLACIONAL	RESULTADO (NÚMERO)
Población 2010-2040, Instituto Nacional de Estadística y Censos, INDEC. Año 2021	45. 808.747 habitantes
Prevalencia de la AR en Argentina (0,94%) (n° de pacientes con AR)	430.602 pacientes con AR
Número de médicos reumatólogos especializados en Argentina	1144 médicos

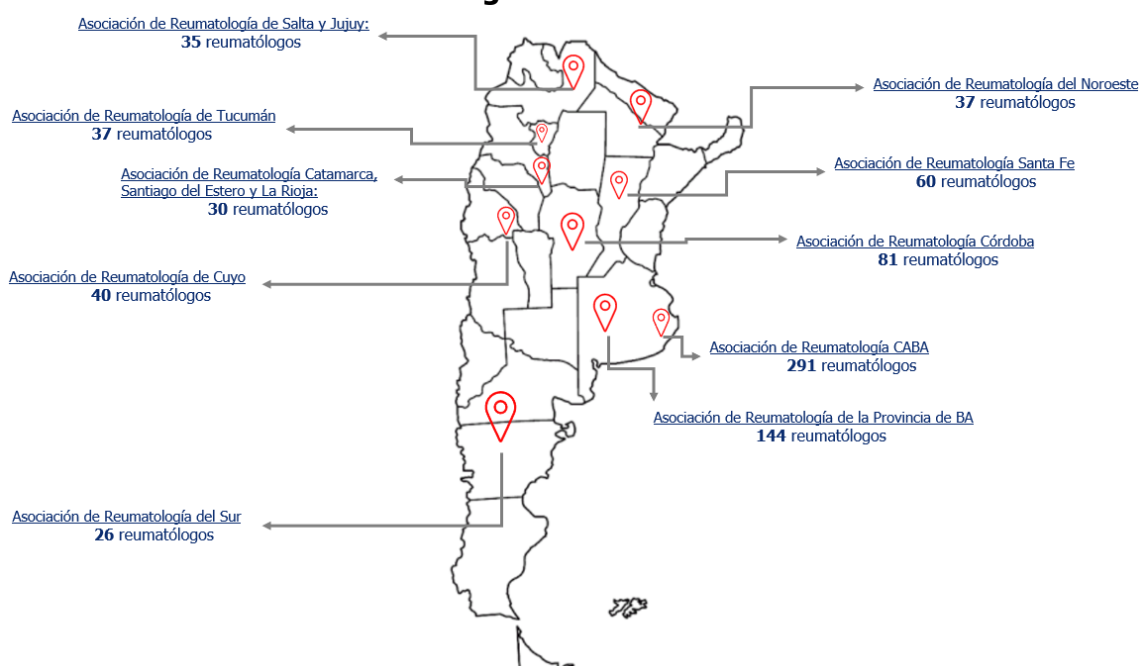
Fuente: elaboración propia

Indicador:

$$x = \frac{N^{\circ} \text{ de pacientes con AR [430.602]}}{N^{\circ} \text{ de médicos reumatologos especializados [1144]} } = 376$$

Se calcula con este indicador que hay aproximadamente un total de 376 pacientes con AR por cada médico reumatólogo especializado en Argentina. Respecto a la concentración o dispersión de los profesionales especializados en Argentina, de acuerdo con datos aportados por la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR), en base al número de socios por afiliadas, se aprecia, como muestra la Figura 7, una mayor concentración de los profesionales reumatólogos especializados en las zonas centrales del país (Córdoba, Bs As y CABA).

**Figura 7. Título**



Fuente: elaboración propia

### 5.1.3. AVPP en pacientes con AR en Argentina

Siguiendo el lineamiento detallado en metodología, la población con AR moderada a severa MTX-IR en Argentina, conforme con la estimación epidemiológica descripta, corresponde a 155.000 pacientes. Los resultados se expresan en base a los siguientes cálculos:

$$\text{AVPP} (\Sigma (\text{EV ARG}^* - \text{EV AR}^\#) \times \text{N} \square \square \square \square \pm)$$

\*EV ARG: Esperanza de vida en Argentina

^\#EV AR: Esperanza de vida en pacientes con AR

\square\square\square\square\pm N: población de pacientes con AR moderada a severa MTX-IR

$$\text{AVPP} (\Sigma ([75 \text{ años}] - [63 \text{ años}]) \times 155.000 \text{ pacientes} = 1.860.000 \text{ AVPP})$$

De acuerdo con los resultados hallados, se infiere que para la población total de pacientes con AR de moderada a severa MTX-IR en Argentina, los AVPP se estiman en 1.860.000, lo que corresponde a 12 AVPP por paciente.

### 5.1.4. Pérdida de capacidad funcional de los pacientes como consecuencia de la AR en Argentina

Basado en datos aportados por la bibliografía de referencia, estimación epidemiológica de pacientes con AR de moderada a severa MTX-IR en Argentina y de Bru Morón et al (Bru Morón et al., 2012), se calculó que un estimado de **158.461 pacientes** sufren pérdida de productividad laboral por impacto de la capacidad funcional de la AR. Dichos resultados se detallan en la Tabla 8.

**Tabla 8. Cantidad de pacientes que sufren pérdida de productividad laboral por incapacidad funcional**

Parámetro	Resultado	Fuente
<b>Proyección de población República Argentina año 2021.</b>	45.808.747 habitantes	(Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2013)
<b>Prevalencia de AR en Argentina 0,94%</b>	430.602 pacientes	(Scublinsky et al., 2010)
<b>Distribución de los casos de AR por severidad</b>		(Secco et al., 2020)
- <b>AR moderada (51%)</b>	219.607 pacientes	
- <b>AR severa (29%)</b>	124.874 pacientes	

<b>N° pacientes con AR moderada a severa en Argentina</b>	344.481 pacientes	-----
<b>Población de pacientes con AR de moderada a severa que sufren pérdida de productividad laboral (46%)</b>	<b>158.461 pacientes</b>	(Bru Morón et al., 2012)

Fuente: elaboración propia basada en las fuentes citadas.

## 5.2. Valorar la efectividad de UPA en el tratamiento de la AR como resultado en salud, basado en (OE 2)

### 5.2.1. Remisión

Para la valoración de efectividad basado en remisión se utilizó el índice compuesto DAS28. La Tabla 9 muestra los resultados hallados en remisión comparando UPA y ADA a semana 26, revelando una diferencia significativa del 14% a favor de UPA.

**Tabla 9. Porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión, resultados semana 26**

	<b>Porcentaje de pacientes en remisión medido por DAS28-PCR</b>
<b>UPA+MTX</b>	41%
<b>ADA+MTX</b>	27%

Fuente: Fleischmann et al. (2019a)

### 5.2.2. Años de Vida Ganados

Los AVG se estimaron como la diferencia entre los AVPP sin tratamiento y los AVG con UPA, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$AVG = AVPP \text{ sin tratamiento} - AVG \text{ con tratamiento}$$

Donde:

- AVPP sin tratamiento, corresponde a pacientes con AR moderada a severa MTX-IR, sin tratamiento con UPA. De acuerdo con el resultado obtenido en el desarrollo del punto 5.1.3, se estima 12 AVPP por paciente o 1.860.000 AVPP en el total de la población objetivo (155 mil pacientes con AR moderada a severa MTX-IR).

- AVG con tratamiento, corresponde a pacientes con AR moderada a severa, MTX-IR, que reciben tratamiento con UPA. De acuerdo con la literatura (ICER, 2020), los AVG con UPA corresponde a 0,985. Resultado que se asume como 1 AVG por caso.

$$\text{AVG} = \text{AVPP (sin tratamiento)} - \text{AVG (c/tratamiento)}$$

$$12 \text{ años} - 1 = 11 \text{ AVG}$$

La diferencia entre los AVPP sin tratamiento y la AVG con UPA, a partir de un enfoque contrafáctico en pacientes con AR de moderada a severa, resulta en un año menos de vida perdido con la intervención UPA.

De acuerdo con la esperanza de vida estimada por la literatura de referencia en 63 años, y frente al hallazgo calculado para UPA, los pacientes con AR que reciban dicho tratamiento tendrán una esperanza de vida de 64 años.

### **5.2.3. Años de vida ajustados por calidad (AVAC)**

De acuerdo a ICER las utilidades se calculan mapeando las puntuaciones de HAQ-DI a EQ-ED. Dichos puntajes de utilidad se basaron en la publicación de Wailoo et al. (2008), con un modelo que comienza con las características iniciales del paciente con AR (edad, sexo, número de años de educación, origen étnico, ingreso anual, duración de la enfermedad, comorbilidades, la puntuación en el índice de discapacidad del cuestionario HAQ-DI, y el número de fármacos DMAR), simulado en una muestra representada por 10.000 pacientes de EEUU.

Las puntuaciones de EQ-5D se calcularon utilizando la siguiente ecuación:

Índice EQ-5D =  $1 - 1 / (1 + \exp(2.0734 + 0.0058 * \text{edad} + 0.0023 * \text{duración de la enfermedad} - 0.2004 * \text{HAQ basal} - 0.2914 * \text{masculino} + 0.0249 * \# \text{ previos DMAR} - 0.8647 * \text{HAQ-DI actual}))$ .

El resultado del indicador AVAC, tomado de ICER (ICER, 2020), refiere que el tratamiento con UPA en pacientes con AR de moderada a severa genera 0,699 AVACs.

## 5.3. Estimación de los costos directos del tratamiento de la AR con UPA en Argentina

### 5.3.1. Costo anual promedio de la adquisición de UPA

En la Tabla 10 se describe la dosificación y costo unitario de adquisición por frasco de UPA, basado en el precio de venta al público es de u\$ 1961, lo que significa un gasto anual de u\$ 23.533 por paciente-año.

**Tabla 10. Costo de adquisición anual de medicamentos combinada**

Droga	Productor	Vía de administración	Dosificación	Unidades consumidas por año	Costo Unitario (USD)	Costo Total por año (USD)
UPA	Abbvie	Oral	15mg/día	12 frascos*	1961	23.533
ADA original	Abbvie	Subcutáneo	40mg/ cada 14 días	12 viales**	1.932	23.184

Fuente: Kairos Argentina (2021)

\*Cada frasco de UPA contiene 30 comprimidos de 15 mg. \*\* Cada vial de ADA incluye dos lapiceras prellenadas de ADA original.

### 5.3.2. Costo anual de los principales eventos adversos asociados al tratamiento con UPA

Basado en los 5 principales eventos adversos serios que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes, se estimó un costo por paciente-año \$USD de 11.716. Ahora bien, cuando analizamos el costo anual en toda la población con AR moderada a severa MTX-IR, el costo anual total corresponde a \$USD 16.657.230. Los costos por evento, de acuerdo con el riesgo de ocurrencia, por paciente-año y en la población total, pueden observarse en la Tabla 11.

**Tabla 11. Costo anual de los principales eventos adversos asociados al tratamiento con UPA**

Tipo de evento adverso	Riesgo de ocurrencia de eventos adversos c/100 pacientes-año (IC)	Ocurrencia de eventos adversos en pacientes c/AR *	Costo unitario del evento adverso por paciente-año (USD)	Costo anual total por evento adverso en la población con AR# (USD)
<b>Infección Seria</b>	3.0 (2.4-3.7)	4650	2300	10.695.000
<b>Evento Cardiovascular grave</b>	0,3 (0.2-0.7)	465	3097	1.440.105

<b>Tromboembolismo venoso</b>	0.4 (0.1-0.6)	620	1815	1.125.300
<b>Carcinoma de piel no Melanoma</b>	0.3 (0.1-0.5)	465	1703	791.895
<b>Otras malignidades</b>	0.6 (0.4-1.0)	930	2801	2.604.930
<b>Costo total</b>			<b>11.716</b>	<b>16.657.230</b>

Fuente: elaboración propia.

\*Ocurrencia de eventos adversos calculada según la estimación epidemiológica de 155,000 pacientes con AR moderada a severa MTX-IR en Argentina. #Población con AR moderada a severa MTX-IR.

### 5.3.3. Costo anual de los principales recursos para el monitoreo del tratamiento con UPA

En la Tabla 12 describe las distintas determinaciones bioquímicas requeridas para el monitoreo del tratamiento. El costo total del monitoreo corresponde a u\$ 98.02.

**Tabla 12. Costo anual de los principales recursos para el monitoreo del tratamiento de UPA**

<b>Recursos</b>	<b>UB*</b>	<b>Costo unitario (USD)</b>	<b>Costo total anual (USD)</b>
<b>Test de Mantoux</b>	20	13.35	13.35
<b>Hemograma Completo</b>	3	1.31	5.25
<b>Proteína C reactiva</b>	5	3.31	13.25
<b>Hepatograma</b>	6	3.97	15.91
<b>Perfil Lipídico</b>	11	7.29	29.16
<b>Creatinina en sangre</b>	2	3.31	13.25
<b>Creatininquinasa</b>	3	1.98	7.95
<b>Total</b>			<b>98.02</b>

Fuente: elaboración propia.

\*U. B: Unidades Bioquímicas. Valor de U.B vigente a diciembre 2020 igual a 59 pesos argentinos.

### 5.3.4. Costo total anual del tratamiento con UPA y de su comparador, ADA

Conforme a la sumatoria de los costos por adquisición de UPA y ADA, los eventos adversos serios asociados con el uso de la medicación en evaluación y de los principales recursos requeridos para el monitoreo del tratamiento, se estimó un costo anual por paciente-año tratado con UPA de u\$ 35.448 y de u\$ 35.099 para ADA, tal como se detalla en la Tabla 13.

**Tabla 13. Costo total anual del tratamiento con UPA y ADA**

COMPONENTES ASOCIADOS AL USO DEL MEDICAMENTO	COSTO ANUAL UPA (USD)	COSTO ANUAL ADA (USD)
Costo de adquisición del medicamento	23.533	23.184
Costo de los principales eventos adversos serios asociados al uso de UPA	11.716	11.716
Costo de los principales recursos para el monitoreo del tratamiento	98.02	98.02
<b>Costo anual por paciente-año</b>	<b>35.347</b>	<b>35.000</b>

Fuente: elaboración propia

#### 5.4. Analizar la costo efectividad UPA comparada con ADA en pacientes con AR

La evaluación se realizó a través de la comparación entre UPA y ADA. Como medidas de efectividad se utilizaron: remisión y AVG la Tabla 14, muestra los resultados de las variables utilizadas para la construcción del indicador costo efectividad y costo utilidad incremental de UPA y ADA.

**Tabla 14. Variables del indicador ECEI**

RESULTADOS UPA		RESULTADOS ADA	
<b>COSTO TOTAL ANUAL</b>	\$ 35.347	<b>COSTO TOTAL ANUAL</b>	\$ 35.000
<b>Remisión DAS28</b>	41%	<b>Remisión DAS28</b>	27%
<b>AÑOS DE VIDA</b>	0.985	<b>AÑOS DE VIDA</b>	0.985

Fuente: elaboración propia basado en datos obtenidos de ICER (2020) y Fleischmann et al. (2019a)

##### 5.4.1. Desarrollo de fórmulas

Resta de costos y efectos entre UPA y ADA

**ECEI REMISION:**

$$x = \frac{\text{costo anual UPA} - \text{costo anual ADA}}{\text{DAS28 remisión UPA} - \text{DAS28 remisión ADA}} = \frac{347}{14} = 25$$

Lo previo muestra que con un incremento del costo anual de ADA a UPA de u\$347 se logra un incremento de efectividad para lograr remisión de la AR de 14%. Por lo cual, cada unidad de mejora en remisión cuesta \$25.

Cuando se analiza la CEI para AVG, el resultado refleja un resultado infinito, no racional. Esto ocurre porque la diferencia de los efectos es cero, no existe diferencia y no es posible aplicar una ECEI. Frente al escenario de efectos idénticos, se consideró aplicar una evaluación de minimización de costos que analiza la diferencia en los costos anuales.

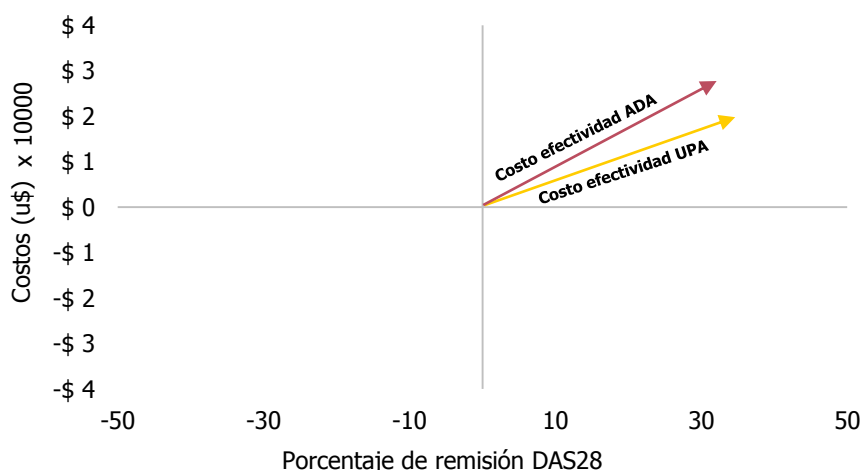
### MINIMIZACIÓN DE COSTOS:

$$x: \text{costo UPA} - \text{costo ADA} = \text{u\$ } 35.347 - \text{u\$ } 35.000 = \text{u\$ } 347$$

La evaluación de minimización de costos muestra que, frente a una mínima diferencia de costos entre las drogas comparadas, y mismo efecto, resulta en una tendencia a optar por la nueva tecnología, UPA. Sin embargo, esta tendencia podría deberse a la incertidumbre de las estimaciones.

La figura 9, muestra en el plano de costo efectividad las variables costos y efectos en remisión DAS28 para UPA y ADA. La comparación de ambas intervenciones muestra que con UPA se gana más efecto, a un costo similar a ADA, es decir, un mayor beneficio en la probabilidad de alcanzar la remisión.

**Figura 9. Plano de Costo Efectividad Drummond**



Fuente: elaboración propia

## 5.5. Analizar la costo utilidad de UPA, de acuerdo con los umbrales propuestos y descriptos para Argentina (OE 5)

Basado en la revisión bibliográfica sobre estimaciones de umbrales costo-efectividad del Ministerio de Salud de Argentina, 2021, (Ministerio de Salud de Argentina, 2021) y de acuerdo con lo sugerido para Argentina, publicado por Pichon-Riviere et al. (2017) se exploraron umbrales de costo-efectividad entre 0.5 a 1 PBI per cápita por AVAC.

El PBI per cápita anual para Argentina según los datos aportados por el Banco Mundial (Banco mundial, 2021), corresponde a u\$10.600 por lo que el valor de 0.5 a 1 PBI corresponde a u\$5300 a 10.600. En la la Tabla 15, se muestran los resultados de las variables utilizadas para la construcción del indicador y a continuación el desarrollo de la fórmula costo utilidad de UPA.

**Tabla 15. Variables indicador costo utilidad UPA**

Parámetros UPA	
<b>COSTO TOTAL ANUAL</b>	u\$ 35.347
<b>AVAC</b>	0.699*

Fuente: elaboración propia

\*AVAC: años de vida ajustados por calidad UPA (ICER, 2020)

### Desarrollo de fórmula costo utilidad de UPA:

$$x = \frac{\text{costo anual UPA}}{\text{AVAC UPA}} = \frac{35.347}{0.669} = \text{u\$ } 50.000/\text{AVAC}$$

De acuerdo con el resultado hallado, UPA 15mg con u\$ 50.000 por AVAC excede los márgenes 0.5 a 1 PBI per cápita sugerido para Argentina.

Siguiendo la regla de decisiones, la tecnología UPA se encuentra posicionada en el cuadrante superior derecho del plano de costo efectividad, con un resultado por encima del límite superior del umbral sugerido, no siendo costo-útil. Solo podría ser adoptado con umbrales superiores a u\$50.000.

## 5.6. Estimación del Impacto Presupuestario de UPA en Argentina para la seguridad social (OE 6).

La población potencial de recibir UPA para los 5 años bajo análisis, se calculó de acuerdo con las estimaciones epidemiológicas para la AR de moderada a severa con MTX-IR en Argentina y extrapolando un crecimiento poblacional para OSN basado en el crecimiento anual del 0,9% aproximadamente de la población proyectada por INDEC. Al incorporarse UPA se espera que al cabo de 5 años capte un 18.13% del mercado, comenzando con 1.332 pacientes en el año 1 para llegar a 7.717 en el 5<sup>to</sup> año.

El análisis de costos de UPA abierto por ítem que compone el costo total para el escenario de OSN, se exhibe en la Tabla 16. Los resultados reflejan un costo total inicial de u\$ 47.082.230 a u\$ 272.772.953 para el quinto año. La Figura 9 exhibe el costo financiero de UPA para el subsistema de OSN.

**Tabla 16. Cálculo de la población potencial de UPA en OSN**

Parámetro	2021/ Año 1	2022/ Año 2	2023/ Año 3	2024/ Año 4	2025/ Año 5
<b>Población Argentina</b>	45.808.747	46.234.830	46.654.581	47.067.641	47.473.760
<b>Población/OSN<sup>(1)</sup></b>	16.033.061	16.182.190	16.329.103	16.437.674	16.615.816
<b>Crecimiento Anual, %</b>	-	0,9	0,9	0,9	0,9
<b>Proporción 18+ años, %</b>	75.70	75.70	75.70	75.70	75.70
<b>N</b>	12.137.027	12.249.917	12.361.130	12.443.319	12.578.172
<b>Prevalencia de la AR<sup>(2)</sup></b>	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94
<b>N</b>	114.088	115.149	116.194	116.967	118.234
<b>Población con AR de moderada a severa<sup>(3)</sup></b>	91.270	92.119	92.955	93.573	94.587
<b>Población con AR moderada a severa MTX-IR<sup>(4)</sup></b> #	<b>41.000</b>	<b>41.453</b>	<b>41.829</b>	<b>42.107</b>	<b>42.564</b>
<b>Cuotas de mercado para UPA (%)</b>	3.25	6.75	10.74	14.85	18.13
<b>Población elegible</b>	<b>1.332</b>	<b>2.798</b>	<b>4.492</b>	<b>6.252</b>	<b>7.717</b>

Fuente: elaboración propia.

(1) Población OSN, 35% del total de la población argentina (Ministerio de Salud de la Nación, 2019).

(2) Prevalencia estimada para la AR de 0,94% (IC95%:0,86 a 1,02) (Scublinsky et al., 2010).

(3) De acuerdo con la severidad de la enfermedad; 51% AR moderada y 29% severa (Secco et al., 2020)

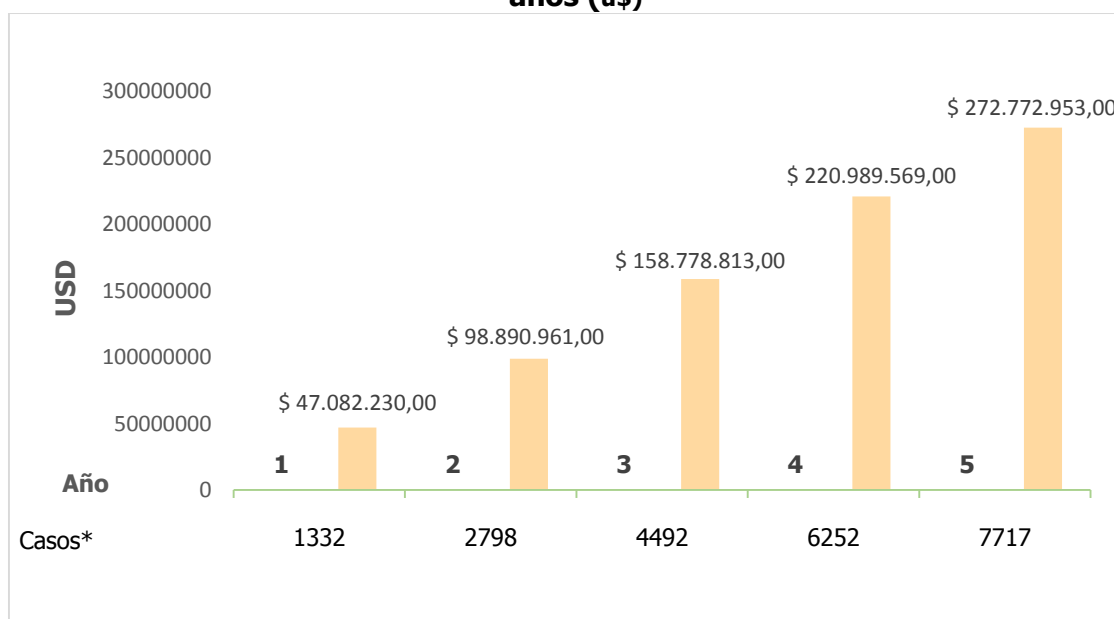
(4) 45% de los pacientes (rango: 36%-54%) presentan una respuesta inadecuada al tratamiento con drogas modificadoras de la AR convencionales (Arturi et al., 2008). #Población potencial de utilizar UPA para los 5 años de análisis.

**Tabla 17. Costo por ítem con UPA, población elegible para OSN a 5 años**

<b>COSTOS ASOCIADOS AL USO DE UPA</b>	<b>Paciente-año</b>	<b>Año 1°</b>	<b>Año 2°</b>	<b>Año 3°</b>	<b>Año 4°</b>	<b>Año 5°</b>
	<b>u\$</b>	<b>1332</b>	<b>2798</b>	<b>4492</b>	<b>6252</b>	<b>7.717</b>
		<b>pacientes</b>	<b>pacientes</b>	<b>pacientes</b>	<b>pacientes</b>	<b>pacientes</b>
	<b>u\$</b>	<b>u\$</b>	<b>u\$</b>	<b>u\$</b>	<b>u\$</b>	<b>u\$</b>
Costo de adquisición de UPA	23.533	31.345.956	65.845.334	105.710.236	147.128.316	181.604.161
Costo de los principales eventos adversos serios	11.716	15.605.712	32.781.368	52.628.272	73.248.432	90.412.372
Costo de los principales recursos para el monitoreo del tratamiento	98.02	130.562	274.259	440.305	612.821	756.420
<b>Costo total anual (u\$)</b>	<b>35.347</b>	<b>47.082.230</b>	<b>98.890.961</b>	<b>158.778.813</b>	<b>220.989.569</b>	<b>272.772.953</b>

Fuente: elaboración propia

**Figura 9. Costos financieros de UPA para OSN en un horizonte temporal a 5 años (u\$)**



Fuente: elaboración propia

\*El número de casos corresponde con la población elegible.

## 5.7. Análisis de sensibilidad

A continuación, se detallan los resultados hallados de acuerdo con la variable analizada:

5.7.1. Efectividad por remisión DAS28: se halló que, si UPA reduce en un 25% el porcentaje de remisión continua con una diferencia a favor de UPA del 4% (41% UPA / 27% ADA). Ahora bien, si ADA mejora su porcentaje de remisión en un 50%, se observa que aun así ADA no alcanza el valor de referencia de UPA, continuando este con una diferencia del 0,5% a favor (ADA 40.5% / UPA 41%).

En la Tabla 19, se pueden observar las diferencias halladas:

**Tabla 19. Análisis de sensibilidad con la variable remisión por DAS28, según dos alternativas terapéuticas**

Parámetros	DAS28-PCR (%) semana 26		
	Base	<25%	>50%
UPA	41%	31%	54.5%
ADA	27%	20%	40.5%

Fuente: elaboración propia basado en datos obtenidos de Fleischmann et al. (2019a)

5.7.2. Costo total anual: para el costo total anual sólo se modificó el costo de adquisición de UPA y ADA.

- Escenario de descuento del 20%: Para el caso de UPA este escenario de descuento menos agresivo podría ser posible por dos motivos; como se mencionó, es una tecnología innovadora de reciente lanzamiento, pero en un mercado de medicamentos muy competido con otras anti-interleucinas para tratar la AR. Para ADA un descuento menos agresivo, podría darse en caso de que los biosimilares no logren penetrar y competir por la cuota del mercado. Se analiza en este escenario la variación del indicador *ECEI de remisión*, si ocurre un descenso del precio de ADA del 20% y no de UPA y se observa que un incremento del costo anual de UPA a ADA de u\$7.350, se logra un incremento de efectividad en remisión del 14%. Cada unidad de mejora en remisión cuesta u\$525.
- Escenario de descuento del 80%: Para UPA este escenario de descuento agresivo es poco probable ya que se trata de un DMAR recientemente lanzado. Sin embargo, para ADA podría ser un futuro escenario en el marco de un mercado más competido por la incorporación de biosimilares de ADA original.

En el caso de un descenso del precio de ADA del 80% y no de UPA, el *ECEI de remisión*, muestra que un incremento del costo anual de UPA a ADA de u\$28.300 se logra un incremento de efectividad en remisión del 14%. Cada unidad de mejora en remisión cuesta u\$2000.

La tabla 20, muestra los resultados de UPA y ADA, en los escenarios planteados y la tabla 21, la variación de ECEI con los descuentos aplicados solo para ADA.

**Tabla 20. Análisis de sensibilidad con la variable costo total anual, según dos alternativas terapéuticas**

Parámetros	Costo total (u\$)		
	Base	<20%	< 80%
<b>UPA</b>	35.347	28.300	7.100
<b>ADA</b>	35.000	28.000	7.000

Fuente: elaboración propia

**Tabla 21. Resultado ECEI, según descuentos aplicados a la alternativa ADA**

Parámetro	ADALIMUMAB	
	<20%	<80%
<b>Diferencia Costo*</b>	u\$ 7.350	u\$ 28.347
<b>Diferencia remisión DAS28</b>	14%	14%
<b>ECEI</b>	u\$ 525	u\$ 2.000

Fuente: elaboración propia. \*La diferencia de costo corresponde a la resta entre el costo basal de UPA y el descuento del 20% y 80% aplicado para ADA.

5.7.3. Impacto presupuestario a OSN: en el total de la población estimada en 1332 pacientes para el año 2021, un descuento del 20% de UPA, modifica marginalmente el presupuesto, sin embargo, el 80% de descuento de UPA sobre el costo basal cambia sustancialmente el escenario de impacto presupuestario a las OSN, como puede verse expresado en la tabla 22.

**Tabla 22. Resultado IP OSN, según descuentos aplicados a la alternativa UPA**

<b>Costo UPA con descuento</b>	<b>IP OSN en 1332 pacientes, año 2021.</b>
<b>20%</b> u\$ 28.300	u\$ 37.600.000
<b>80%</b> u\$ 7.100	u\$ 9.400.000

Fuente: elaboración propia

## 6. Conclusiones

Los resultados epidemiológicos fueron una prevalencia de 940 cada 100.000 habitantes, incidencia de 19 casos cada 100.000 y AVAD de 50.64 por 100 000 casos. Respecto a las muertes, correspondieron a 0.47 por 100.000 habitantes para el año 2020. La *Densidad Poblacional de Pacientes con AR en Argentina* se estima en 376 pacientes con AR por cada médico reumatólogo especializado en Argentina. Se observa una mayor concentración de los profesionales reumatólogos en las zonas centrales del país (Córdoba, Bs As y CABA). De acuerdo con la prevalencia de la AR en Argentina, un total de 155.000 pacientes con AR de moderada a severa y los AVPP se estiman en 1.860.000, lo que corresponde a 12 AVPP por paciente y se infiere que 158.461 pacientes sufren pérdida de productividad laboral por impacto de la capacidad funcional de la AR.

Para la valoración de la efectividad de UPA basado en remisión se utilizó el índice compuesto DAS28. El cálculo de los AVG resultó en un año menos de vida perdido con la nueva intervención, de este modo los pacientes que reciban UPA gozarán de un año más de vida, es decir tendrán una esperanza de vida de 64 años. El resultado del indicador AVAC hallado en los pacientes con UPA genera un total de 0,699 AVAC.

Los costos directos del medicamento UPA, por frasco corresponde a u\$ 1961, dando como resultado un costo anual de u\$ 23.533 por paciente-año. Otros costos directos calculados son los costos de posibles eventos adversos con u\$ 11.716 y el costo del monitoreo del tratamiento con u\$ 98.02. La sumatoria de los costos referidos, implican un costo directo total por paciente con UPA de u\$ 35.347.

El resultado de la ECEI, expresa "cuánto dinero hay que invertir para lograr una unidad de efecto", es así que se requiere u\$ 25 por cada unidad del efecto remisión. Para el caso del efecto AVG, no es posible ECEI, dado que la diferencia de costos es mínima y no existe diferencia en términos de efectos. Por tal motivo se aplica una evaluación de minimización de costos, que favorece a UPA. Sin embargo, esta tendencia a UPA, podría deberse a la incertidumbre de las estimaciones. Se destaca en este análisis de CEI una medida de efectividad subrogada, remisión DAS28, donde el costo por un 14% extra de remisión alcanzado con UPA en comparación con ADA, muestra un resultado costo-efectivo a favor de UPA. Se infiere en esta tesis que la variable remisión DAS28, es una medida de efectividad más representativa de la AR.

Respecto a la costo utilidad de UPA u\$ 50.000 por AVAC, excede el margen 0.5 a 1 PBI per cápita sugerido. Siguiendo la regla de decisiones, la tecnología UPA se encuentra posicionada en el cuadrante superior derecho del plano de costo efectividad, por encima del límite superior del umbral, en este sentido no se podría asumir como una tecnología para adoptar.

Al incorporarse UPA se espera que al cabo de 5 años capte un 18.13% del mercado, comenzando con 1.332 pacientes en el año 1 para llegar a 7.717 en el 5<sup>to</sup> año. El IP a OSN refleja un costo total inicial de u\$ 47.082.230 a u\$ 272.772.953 para el quinto año.

El análisis de sensibilidad utilizando la variable remisión, halló que si UPA reduce en un 25% el porcentaje de remisión, continua con una diferencia a favor del 4% comparado con ADA (31% UPA / 27% ADA), e incluso, si ADA mejora su porcentaje de remisión en un 50%, se observa que ADA no alcanza el valor de referencia de UPA, continuando este con una diferencia a favor del 0,5% (UPA 41% / ADA 40.5%). Ahora bien, al analizar otras variables como costo de adquisición UPA y ADA e IP de UPA a OSN, la sensibilidad arroja un grado muy amplio de variaciones, respecto a lo analizado para un escenario de UPA y ADA en el año 2021 dado la incertidumbre que generan; la competencia de mercado, nuevos medicamentos, ausencia de bandas de descuentos homogéneas para las OSN, cuotas de mercado, inflación, entre otras.

Se concluye que la AR en una enfermedad frecuente y que impacta en la capacidad funcional de los pacientes que la padecen y que un número significativo sufrirá pérdida de productividad laboral. Alcanzar la remisión es uno de los objetivos deseados en la AR. UPA muestra un valor clínico diferencial en términos de remisión cuando se compara con ADA, hallando una CEI favorable para UPA. Para el efecto AVG, no se hallaron diferencias. IP de UPA a la OSN genera un costo financiero significativo, por lo que es importante establecer estrategias de precios convenientes para poder asignar eficientemente los recursos disponibles. A partir de la evaluación económica de UPA en Argentina en el año 2021, este medicamento frente al estándar ADA podría ser una alternativa válida costo efectiva, destacando que la remisión es el objetivo por tratar (T2T) en la AR.

## 7. Discusión

La tesis plantea que, frente a la introducción de innovación en medicamentos o tecnologías sanitarias, es importante realizar un análisis económico dirigido a estimar el valor y la contribución de cada tecnología sanitaria a la mejora de la salud individual y colectiva. En este sentido se postula como objetivo general una evaluación económica para la incorporación de nuevas terapias como es UPA para el tratamiento de la AR en Argentina. Para realizar este objetivo, se plantearon objetivos específicos con el propósito de desarrollar una evaluación económica completa. Cabe destacar que, por la complejidad que demanda una evaluación económica, se evidenciaron limitaciones, las cuales se detallan en este apartado.

De acuerdo con datos locales consultados, se estima que la prevalencia de la AR en Argentina es de aproximadamente 940 cada 100.000 habitantes, y su tasa de incidencia cercana a 20 por cada 100.000 personas. Estos datos coinciden con lo expuesto por Rudan I, quien revela a través de un análisis sistemático una prevalencia de 1.25% para países de bajos y medianos ingresos de América. Por su prevalencia, la AR, de acuerdo con la Ley Nacional N° 26.689, queda afuera del listado de enfermedades alcanzado por la ley. Si bien la ley contempla solo un grupo de enfermedades de acuerdo con su baja prevalencia, es importante destacar el costo elevado de los medicamentos para el tratamiento de la AR de moderada a severa.

Con el objetivo de sumar un aporte basado en datos revelados, se analizó un indicador que refleja de acuerdo con la prevalencia de pacientes estimada para argentina, *la cantidad de pacientes por médico reumatólogo especializado*. Este hallazgo postula la necesidad concreta de una mayor cantidad de médicos para la atención correcta del fenómeno de salud, problema que se agudiza, más aún, por la inequidad en la distribución en el territorio argentino de los médicos especializados para la atención de la AR.

Para el análisis de los costos directos se adaptó localmente los resultados obtenidos por microcosteo de la literatura internacional. Resultan escasos en Argentina los autores que describan los costos de la AR, entre los que cabe mencionar a Catay et al. (2012), que evaluaron los costos de la AR previo a la introducción de las terapias biológicas, etapa donde el mayor costo directo estaba representado por las prestaciones médicas surgidas de la internación de estos pacientes, resultado que sin duda contrasta

con lo hallado en esta tesis, mostrando un costo directo conformado por los medicamentos DMARb o DMARsd elevado. Anastasia Secco et al. (2020) publicaron más recientemente, un análisis de los costos de la AR, incorporando en su análisis medicamentos DMARb y DMARsd, con resultados similares a los encontrados en esta evaluación. Cabe mencionar que los costos pueden ser cuestionados ya que no se aplicaron descuentos en el costo de adquisición del medicamento.

Como parte de la evaluación económica se analizaron algunos indicadores como remisión, AVG y AVAC y ECEI de UPA, en pacientes con AR con enfermedad de moderada a severa cuya enfermedad ha respondido de manera inadecuada a los DMARc. Los resultados de este objetivo se discuten con investigaciones realizadas en otros contextos internacionales, ya que se carece de datos locales. En la EE de UPA realizada por ICER (ICER, 2020), hallaron un resultado correspondiente a 1 año de vida (0.985 Life years), equivalente al hallado en esta tesis (1 año).

La efectividad se mide en unidades naturales y habitualmente las variables se clasifican en finales u orientadas al paciente (impactan en la mortalidad y morbilidad de los pacientes) o variables intermedias o subrogadas, u orientadas a la enfermedad. En esta tesis, la medida de efectividad que se destaca en una variable intermedia, remisión, que condiciona la vida de los pacientes con AR. Si bien, las variables más importantes son siempre las finales, en este caso, en el cual no se evidencian diferencias en los AVG, la medida de remisión por DAS28 se convierte en la variable trascendente para los pacientes, demostrando que, con un incremento muy bajo del costo se logra un gran incremento de la probabilidad de remisión. La minimización de costos es un tipo de evaluación económica que compara los costos de dos o más alternativas, siendo una alternativa apreciable de análisis frente al escenario planteado.

Cabe destacar que para lograr un ECEI sería necesario desarrollar un modelo de Markov específico para esta investigación, que incluya todos los DMAR disponibles para tratar la AR, lo que requiere años de estudio para conocer detalladamente las probabilidades de transición entre los diferentes estados, lo cual excede a un trabajo unipersonal como el presente. Es preciso señalar que los biosimilares de ADA, se encontraban en trance de incorporación al mercado al momento de este análisis.

Utilizando los umbrales de referencia en Argentina, UPA no podría ser asumido como una tecnología a adoptar (Ministerio de Salud de Argentina, 2021. Sin embargo, particularmente en Argentina, con un sistema de salud fragmentado y segmentado, es

cuestionable el uso de mecanismos de referencia basados en umbrales. Otras agencias, como NICE reporta resultados comparables, asumiendo a UPA como dominante comparada a DMARb, aunque los resultados deben ser interpretados cuidadosamente, ya que los autores refieren que se carece de datos que comparen a UPA con todos los DMARb. Por su parte, ICER evidenció que UPA resultó en una ganancia de AVAC marginalmente mayor en comparación con ADA, aunque con un mayor costo de adquisición del medicamento, atribuyendo ese mayor costo al mayor tiempo en el estadio remisión que logran los pacientes con UPA.

El T2T tiene tres premisas importantes: un tratamiento temprano, un tratamiento intensivo y un tratamiento dirigido a un objetivo ideal que es la remisión de la enfermedad. Sin embargo, limitaciones y barreras en la implantación de un correcto T2T a los cuales se enfrentan los médicos tratantes en la práctica diaria, han sido descritas por Dal Pra et al. (2021), Pappasidero et al. (2022) y Rolon Campuzano et al. (2018) como es la dificultad para acceder con agilidad o para mantener la regularidad en los tratamientos, lo que impide un control adecuado de la enfermedad. Un impacto presupuestario elevado para los financiadores de salud implica la posibilidad de una menor asignación de los recursos sanitarios a las tecnologías, lo que se refleja en un menor acceso para los pacientes. Sin embargo, como ya fue revelado, un paciente con más actividad de enfermedad se asocia a mayor costo por el mayor uso de recursos relacionado a la mayor incapacidad funcional. Sin duda, esto plantea la necesidad de contar con un análisis de costos indirectos en la AR, una limitación que refleja esta tesis. Es importante mencionar que las ETS deben enfocarse en la medición de los beneficios como así también en los potenciales daños que son relevantes para los pacientes, a partir de lo cual se tendría que efectuar un estudio de costo beneficio.

## 8. Sesgos y Limitaciones

Las limitaciones observadas en este estudio se detallan por objetivo específico:

- Inquirir acerca de la epidemiología de la AR en Argentina, incluyendo los AVPP como consecuencia de la AR

No existen en Argentina como así tampoco en la región datos representativos poblacionales acerca de indicadores epidemiológicos como prevalencia completa, incidencia anual de casos en los distintos niveles de gravedad ni tasa de letalidad. Frente a esta limitación se tomaron los datos de la literatura que abordaron metodologías y panel Delphi para estimar los datos epidemiológicos.

- Evaluar los AVG y AVAC, como resultados en salud del tratamiento de la AR con UPA en Argentina y DAS 28 como proxy de remisión

Se carecen de datos locales para realizar estos indicadores con población argentina, por tal motivo fueron tomados de la literatura ya referida en el presente trabajo. Con el objetivo de paliar esta carencia de datos se utilizó un escenario contrafáctico, donde los AVG se estimaron como la diferencia entre los AVPP sin tratamiento y los AVPP obtenidos luego de la supuesta intervención del medicamento en estudio, UPA.

- Estimar los costos directos del tratamiento de la AR con UPA en Argentina

El costo de adquisición de UPA se estimó a partir del costo unitario de la medicación involucrada y la posología promedio recomendada para la AR. Este costo se tomó de sitios de referencia como manual farmacéutico Kairos/Alfabet, sin embargo, es importante considerar que no refleja el precio real, dado que luego de la salida a la venta, los medicamentos sufren múltiples ajustes o descuentos que son aplicados a cada uno de los intervinientes de la trazabilidad del medicamento, entre ellos, droguerías, distribuidoras, etc. Respecto al costo de los posibles eventos adversos, el microcosteo se realizó como una adaptación local de literatura internacional, por lo que no reflejan de manera correcta el escenario local, ya que no considera la población argentina, ni tampoco la fragmentación del sistema de salud, característica del país.

- Evaluar la costo efectividad de UPA comparada con ADA en pacientes con AR en Argentina y Calcular la costo-utilidad del tratamiento de la AR con UPA en Argentina

No fue posible, por la falta de acceso a datos concretos, desarrollar un árbol de decisiones o escenarios de transición específicos en un modelo de Markov para realizar un correcto ejercicio. Por tal motivo el resultado de costo efectividad incremental y costo utilidad quedo limitada a un cálculo simplificado.

- Realizar un estudio de costo beneficio

Éste podría evaluar si para esta enfermedad que requiere tratamientos con medicamentos de alto costo son mayores los costos de los medicamentos o las consecuencias económicas de la enfermedad (costos directos de las complicaciones e indirectos por menor productividad) por no utilizarlos.

- Estimar el Impacto Presupuestario de UPA en Argentina

El impacto presupuestario fue realizado en un escenario con UPA, de acuerdo con las cuotas del mercado detallado en la metodología, pero sin abordar el resto de las drogas que compiten, es decir no se abordaron incertidumbres y solo se investigó en el subsistema de la seguridad social, excluyendo a los subsectores público y privado.

## 9. Propuestas

Si bien las principales propuestas con el objetivo de realizar una evaluación económica de UPA para el tratamiento de la AR están contenidas en el desarrollo de la tesis, es importante considerar algunos puntos a proponer:

- Tal como fue referida durante el desarrollo de la tesis, desde la llegada de la innovación para el tratamiento de la AR, el costo directo por la adquisición de medicamentos aumentó significativamente. No obstante, es importante analizar también los costos que se generan por incapacidad funcional en los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado, como son costos directos de internación y reemplazo articular y costos indirectos, con el fin de poder profundizar en el análisis de costo beneficio.
- Si bien el estudio epidemiológico tomado como referencia puede asumirse como representativo, es importante destacar la necesidad que trae aparejado la realización de estudios epidemiológicos con técnicas rigurosas que describan mejor a la AR de acuerdo con las características reales de la población, siendo esto de gran utilidad para futuras hipótesis de trabajos.

## **10. Sugerencias para futuras investigaciones**

- Desarrollar un modelado económico para obtener el análisis de costo efectividad que represente a la población con AR de Argentina y así poder evaluar el TCEI adecuadamente.

- Explorar los circuitos de descuento o bonificaciones de MAC y reembolso de la SSS a OSN a fin de poder definir un costo más claro de adquisición de medicamentos.

## 11. Consideraciones finales

Como ya ha sido mencionado desde el inicio de esta tesis, la estrategia T2T y las nuevas medicaciones, DMARb y DMARsd, mejoraron significativamente el tratamiento de los pacientes con AR. Sin embargo, si los pacientes no pueden o demoran en acceder a estos tratamientos, o bien si acceden de manera discontinua, no existe estrategia alguna que pueda mejorar su capacidad funcional y su calidad de vida.

Las evaluaciones económicas intentan estimar el valor y la contribución de cada tecnología sanitaria con el fin de asignar los recursos sanitarios de una mejor manera con el propósito de ofrecer una mejora de la salud individual y colectiva.

El manejo adecuado en los pacientes con AR por profesionales capacitados y el uso racional de este tipo de medicaciones involucra a diferentes actores: el

reumatólogo tratante, el financiador y el productor de los tratamientos. En este contexto, y para algunos sectores del sistema de salud en Argentina, puede ser oportuno plantear la necesidad de discutir *modelos gerenciados de acceso*, a lo que la Organización Mundial de la Salud, define como: "acuerdo entre un fabricante y un financiador que permite el acceso (cobertura o el reembolso) a una tecnología sanitaria bajo determinadas condiciones. Estos acuerdos pueden utilizar una serie de mecanismos para hacer frente a la incertidumbre sobre el rendimiento de las tecnologías o para gestionar la adopción de tecnologías con el fin de maximizar su uso efectivo o limitar su impacto presupuestario". Estos modelos representan una oportunidad para financiadores y productores de medicamentos para alcanzar más rápidamente el acceso de la innovación a la vez que permite el manejo de la incertidumbre en términos de resultados y asequibilidad. Varias herramientas son necesarias para llevar a cabo estas iniciativas, entre ellas cabe mencionar; contar con un sistema informatizado, definir indicadores económicos, acceso a métodos diagnósticos y un marco legal.

Y sin lugar a duda, es necesario avanzar en el conocimiento de nuestra epidemiología y establecer nuevas políticas públicas que garanticen la equidad.

## 12. Referencias Bibliográficas

- ANMATa. (6 de Junio de 2021). *anmat.gov.ar*. Obtenido de [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Aprobado por Disposición DI-2021-965 \(28Enero2021\)](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Aprobado por Disposición DI-2021-965 (28Enero2021))
- ANMATb. *anmat.gov.ar*. Recuperado el 17 de Abril de 2021, de [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/diciembre\\_2019/Dispo\\_MSYS\\_10475-19.PDF](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2019/Dispo_MSYS_10475-19.PDF)
- Argentina.gov.ar. Superintendencia de servicios de salud/subsidio SUR Recuperado el 31 de octubre de 2022, de (<https://www.argentina.gov.ar/sssalud/transparencia/subsidios/sur>).
- Argentina.gov.ar. Ministerio de Salud/ Enfermedades pocas frecuentes. Recuperado 22 de abril de 2023 (<https://www.argentina.gov.ar/salud/pocofrecuentes>).
- Arnett, F.C., Edworthy, S.M. y Bloch, D.A. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 31, 335-324.
- Arturi, P., D´Orazio, A.D., Citera, G.y Maldonado Cocco, J.A. (2008). Indicación de terapia biológica en pacientes con enfermedades reumáticas de la consulta ambulatoria. *Rev Argent Reumatol*, 19(1), 34-8.
- Audisio, M.J., Strusberg, I. & Orellana, Barrera S.D. (2003). Semester direct cost by rheumatoid arthritis in patients in a university hospital. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 60(2), 35-41.
- Augustovski, F. (Julio/Agosto de 2002). Evaluaciones Económicas en Salud I. ¿Son válidos los resultados de este estudio? *Evidencia en Atención Primaria*, 5(4), 123-126.
- Avouac, J., Amrouchea, F., Meune, C., Rey, G., Kahan, A. & Allanore, Y. (2017). Mortality profile of patients with rheumatoid arthritis in France and its change in 10 years. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46, 537–543.
- Banco Mundial (2021). PBI per cápita Argentina/Data/ [datos.bancomundial.org/ https://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD?locations=AR](https://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD?locations=AR).
- Bechman, K.; Sujith S.; Norton, S.; Atzeni, F.; Galli, M.; P., Cope, A.L., Winthrop, K.; Galloway, J.B. (2019). A systematic review and meta-analysis of infection risk

- with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 58, 1755-1766.
- Belló, M., Becerril Montekio, V.M. (2011). Sistema de salud de Argentina. *Salud Pública Mex*, 53 (supl 2), S96-S108.
- Bloom, D., (2011). From Burden to "Best Buys": Reducing the Economic Impact of Non-Communicable Diseases in Low- and Middle-Income Countries. Switzerland: PGDA Working Paper No. 75.
- Burmester, G., Kremer, J.M. & Van den Bosch, F., (2018). Safety and efficacy of UPA in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* , 391, 2503-12.
- Bru Morón, C., Chaparro del Moral, R., Rillo, O. L. , Casalla, L., Tamborenea, N., Mysler, E., Tate, G., Buschiazzi, E., Correa, M. A., Citera, G., Maldonado Cocco, J.A. & Baños, A. (2012). Productividad Laboral en Artritis Reumatoidea: relación con características clínico-radiológicas. *Revista Argentina de Reumatología*, 23(1), 6-20.
- Catay, E.; Castel del Cid, C.; Narvaez, E.; Velozo, E.; Rosa, J. & Soriano, E. (2012). Cost of rheumatoid arthritis in a selected population from Argentina in the prebiologic therapy era. *Clin Outcomes Res.*, 4, 219-225.
- Cetrángolo, O. & Goldschmit, A. (2018). Las obras sociales y otras instituciones de la Seguridad Social para la Salud en Argentina. Buenos Aires: CECE.
- Chermont, GC, K. S. (2008). Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol*, 26(1), 24-31.
- Chermont, G.C., Kowalski, S.C. & Ciconelli, R.M., Ferraz, M.B. (2014). Evolution of direct costs in the first years of rheumatoid arthritis: impact of early versus late biologic initiation an economic analysis based on ESPOIR cohort. *PLoS One*, 9. doi:DOI: 10.1371/journal.pone.0097077.
- Cohen, S. B., Van Vollenhoven, R. F., Winthrop, K. L., Zerbini, C. A., Tanaka, Y., Bessette, L., & Burmester, G. R. (2021). Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Annals of the rheumatic diseases*, 80(3), 304-311.
- Cordeiro de Azevedo, A.B., Bosi Ferraz, M. y Mesquita Ciconelli, R. (2008). Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health*, 11(5), 869-877.

- Cordtz, R.L., & Prieto Alhambra, D., (2018). Incidence of hip and knee replacement in patients with rheumatoid arthritis following the introduction of biologic DMARDs: an interrupted time-series analysis using nationwide Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis*, 77, 684–689.
- Curtis, J. (March de 2017). The clinical status and economic savings associated with remission among patients with rheumatoid arthritis: Leveraging linked registry and claims data for synergistic insights. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 26(3), 310-319.
- Curtis, J.R., Bykerk, V.P., Aassi, M. & Schiff, M. (11 de 2016). Adherence, and persistence with methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review. *J. Rheumatol.*, 43, 1997–2009.
- Hunter, D. y Reddy, S. (October 2 de 2013). Non-Communicable diseases. *NEJM*, 14.
- Dal Pra, F., Savy, F., García, M.A., García Salinas, R., Civit, E., Abdala, M. y Ringer, A. (2021). Demora en el acceso al tratamiento dirigido en pacientes con artritis inflamatoria. *Rev Argent Reum*, 32(4 suppl), 26-27.
- de Punder, Y.M.R., Fransen, J., Kievit, W., Houtman, P.M., Visser, H. & van de Laar, M. (2012). The prevalence of clinical remission in RA patients treated with anti-TNF: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology*, 51(9), 1610-7.
- Dennison, E.M., Packham, J. & Hyrich K. (2016). The BSRBR-RA at 15 years. *Rheumatology.*, 55(12), 2093–5.
- Di, W.T.; Vergara, F.; Bertiller, E.; Gallardo, M.A.; Gandino, I.; Scolnik, M.; Martinez, M.J.; Schpilberg M.G.; Rosa J. y Soriano E.R. (2016, Jul). Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis in a Health Management Organization in Argentina : A 15 year-Study. *J Rheumatol*, 43(7), 1306-1311.
- Drummond, M.F.,(2015). *Methods for the economic evaluation of health care programs* (2da Edición ed.). Ontario.
- Favalli, E.G., Raimondo, M.G., Becciolini, A., Crotti C., Biggioggero, M. & Caporali, R. (2017). The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: Current practice and future perspectives. *Autoimmun Rev*, 16 (12), 1185-95.
- Fleischmann, R., Pangan, A.L., Song, I.H., Mysler, E., Bessette L., Patrick Durez C.P., Ostor A.J., Li Y., Zhou Y., Othman A.A. & Genovese M.C. (2019a). UPA

- versus Placebo or ADA in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Ann Rheum Dis* , (71), 1788-1800.
- Fleischmann, R.M., Genovese, M.C., Enejosa, J.V., Mysler, E., Charles Peterfy, L.B., Durez, L., Ostor, A., Yihan, Li. & Song, I.H. (2019b). Safety and effectiveness of UPA or ADA plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*, 78, 1454-1462.
- Fraenkel, L. (July de 2021). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 73 (7), 1108–1123.
- Gabay, C., Emery P. & van Vollenhoven, R. (2013). Tocilizumab monotherapy versus ADA monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind controlled phase 4 trial. *Lancet* , 381, 1541-50.
- Gabay, C., Riek M., Scherer, A. y Finckh, A., SCQM collaborating physicians (2015). Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from Swiss Clinical Quality Management Registry. *Rheumatology*, 54 (9), 1664-72.
- Global Burden Disease (2020). Recuperado el 29 de August de 2020, de IHME Viz Hub: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
- Global burden Disease Risk Factor Collaborators (2018). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease stu. *The Lancet* , 392, 1923-94.
- Genovese, M.C., Fleischmann, R. & Combe, B.(2018). Safety and efficacy of UPA in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND):a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* , 391, 2513-24.
- Hetland, M.L, Christensen, I.J., Tarp, U., Dreyer, L., Hansen, A. & Hansen, I.T. (2010). Direct Comparison of Treatment Responses, Remission Rates and Drug Adherence in Patients with RA Treated With ADA, Etanercept or Infliximab Results From Eight Years of Surveillance of Clinical Practice in the Nationwide Danish DANBIO. *Arthritis Rheum*, 62 (1), 22-32.

- Hu, H., Luan, L., Yang, K. & Li, S.C. (2018). Burden of rheumatoid arthritis from a societal perspective: A prevalence-based study on cost of this illness for patients in China. *Int J Rheum Dis.*, 8 (21), 1572–80.
- Institute For Clinical And Economic Review (2020). Janus Kinase Inhibitors for Rheumatoid Arthritis: Effectiveness and Value.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2021). Cuentas Nacionales. Ministerio de Economía. Recuperado el 20 de Diciembre de 2021, de <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel3-Tema-3-9>
- Instituto Nacional de Estadística y Censos (2013). Estimaciones y proyecciones de población 2010-2040. : total del país. - 1a ed. – Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos, INDEC.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos (29 de Junio de 2021). Evolución de la distribución del ingreso (EPH). Primer trimestre 2021. Dirección de Encuesta Permanente de Hogares. Buenos Aires: INDEC. Recuperado el 7 de Agosto de 2021, de Evolución de la distribución del ingreso, primer trimestre 2021: <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-31-60>
- Puig Junoy, J., Pinto Prades, J.L. y Ortún Rubio, V. (Abril de 2001). El análisis coste-beneficio en sanidad. *Atención Primaria*, 27 (6), 422-427.
- Smolen, J. S., Aletaha, D. & McInnes, I.B. (2016). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 388, 2023-38.
- Hogrefe, J.F., Marengo, M.F., Schneerberger, E.E., Rosemffet M. y Maldonado Cocco, J.C., Citera, G. (2009). Valor de corte de HAQ para predecir discapacidad laboral en pacientes con artritis reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología*, 20(2), 23-27.
- Pinto Praes, J.L., Puig Junoy, J. y Órtun Rubio V.(Mayo de 2001). Análisis de costo utilidad. *Atención Primaria*, 27(8), 569-573.
- Smolen, J.S., Aletaha, D. & McInnes, I.B. (2016). Rheumatoid Arthrtitis. *Lancet*, 388 (10055), 2023-2038.
- Carlson, J.J., Ogale, S., Dejonckheere, F. & Sullivan S.D. (2015). Economic Evaluation of Tocilizumab Monotherapy Compared to ADA monotherapy in the treatment of severe active rheumatoid arthritis. *Value in Health*, 18, 173-179.

- Cañete, J.D., Hernández, M.V. y Sanmartí, R. (2017). Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. *Expert Opinion On Biological Therapy*, 17 (9), 1089-1103.
- Kairos Argentina (2021). Precios de medicamentos constantemente actualizados. <https://ar.kairosweb.com/>.
- Kirmayr, K. y Garibotti, G. (2017). Patrones de Tratamiento con Agentes Biológicos en Pacientes con Artritis Reumatoidea: Asociación con su sobrevida. Ed Comunicación Oral Congreso Argentino de Reumatología. Recuperado el 30 de August de August 2020, de [http://revistasar.org.ar/revistas/2017/50\\_congreso\\_argentino\\_reumatologia](http://revistasar.org.ar/revistas/2017/50_congreso_argentino_reumatologia).
- Klimeš, J., Vocelka, M., Šedová, L., Doležal, T., Mlčoch, T., Petříková, A. (2014). Medical and productivity costs of rheumatoid arthritis in The Czech Republic: cost-of-illness study based on disease severity. *Value Heal Reg Issues*, 4 (1), 75-81.
- Kobelt, G., Richard, B., Peeters, P. y Sany, J. (2008). Costs and quality of life in patients with RA in France. *ACR 2006. Bone Joint Spine*, 75 (7).
- Lajas, C., Abasolo, L., Bellajdel, B., et al. (2003). Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum*, 49, 64-70.
- Lidgren, L. (2003). The bone and joint decade and the global economic and health care burden of musculoskeletal disease. *J Rheumatol*, 30 (Suppl 67), 4-5.
- Lundkvist, J., Kastäng, F. & Kobelt, G. (2008). The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and cost. *Eur J Health Econ*, 8 (Suppl 2), S49-S60.
- Saint Martin, M.E, Schneeberger, E.E, Valerio, M.C, Buschiazzo E., Correa, M.A, Marengo, M.F., Dal Pra, F. y Citera, G. (2015). Frecuencia de mortalidad en pacientes con artritis reumatoidea en un centro de reumatología de Argentina. *Rev Arg Reumatol.*, 26 (1), 13-18.
- Michaud, K., Vera-Llonch, M. y Oster, G. (2003 ). Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis. A three-year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheum*, 48, 2750–2762.
- Michaud, K., Messer, J., Choi, H.K. & Wolfe, F. (2012). Mortality Risk by Functional Status and Health-related Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatology*, 39 (1), 54-59.

- Ministerio de Economía de la Nación, Economía/presupuesto en cifras (2021). Argentina.gob.ar. Retrieved Marzo 27, 2021. [https://www.economia.gob.ar/onp/presupuesto\\_ciudadano/seccion3.php#gasto](https://www.economia.gob.ar/onp/presupuesto_ciudadano/seccion3.php#gasto).
- Ministerio de Salud. Obtenido de Argentina.gob.ar: <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec>. (6 de Diciembre de 2022).
- Ministerio de Salud de Argentina. (Enero de 2021). Umbrales de costo-efectividad para la evaluación de tecnologías sanitarias: una revisión bibliográfica. Dirección de Economía de la Salud. Secretaria de Acceso a la Salud. Recuperado el 2 de Diciembre de 2021, de <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/umbral-de-coste-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias.pdf>
- Ministerio de Salud de la Nación, Argentina (2019). ¿Cuánto gasta Argentina en Salud? Buenos Aires, Argentina.
- Ministerio de Salud de la Nación (2021). Argentina.gob.ar. Recuperado el 27 de Marzo de 2021, de <https://www.argentina.gob.ar/sssalud/transparencia/presupuesto>
- Ministerio de Salud de la Nación, Superintendencia de Servicios de Salud/Presupuesto (Septiembre de 2021). buenosaires.gob.ar/salud. Recuperado el 3 de Septiembre de 2021, de <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/244726/20210522>.
- Murray, C.J., Salomon, J.A. y Mathers, C. (2000). A critical examination of summary measures of population health . Bull World Health Organ, 78, 981-94.
- Mysler, E. & Lizarraga, A. (2021). Phase III trials of JAK1 selective inhibitors in rheumatoid arthritis. Rheumatology, 60, ii17–ii23.
- National Board of Health, D. (2008). Handbook, Health Technology Assessment. Denmark: Finn Børlum Kristensen and Helga Sigmund. Obtenido de <http://www.dacehta.dk>
- NICE Technology appraisal guidance. (December de 2020). Recuperado el 20.11.2021, de [www.nice.org.uk/guidance/ta665](http://www.nice.org.uk/guidance/ta665)
- Nikiphorou, E., Norton, S. & Young, A. (2016). Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds. Ann Rheum Dis , 75, 2080-2086.

- Conaghan, P.G, Mysler, E., Tanaka, Y., Da Silva-Tillmann, B., Shaw, T., Liu, J., Ferguson, R., Enejosa, J.V., Cohen, S., Nash, P., Rigby, W. & Burmester, G. (February de 2021). UPA in Rheumatoid Arthritis: A Benefit–Risk Assessment Across a Phase III Program. *Drugs Safety*.
- Papasidero, S.B., Medina, M.A., Bande, J.M. y Caracciolo, J.A. (2022). Demora en el inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido en pacientes con artritis reumatoidea y factores asociados a la misma. *Revista Argentina de Reumatología*, 33, 5-13.
- Pichon-Riviere, A. , Augustovski, F., Garcia Marti, S. (2017). The Efficiency Path To Universal Health Coverage: Derivation Of Cost-Effectiveness Thresholds Based On Health Expenditures And life Expectancy. Updated Country-Level Estimates For 194 Countries. *Value in Health*, A853–A943. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.2466>
- Pichon-Riviere, A., Augustovski, F. y Garcia Marti, S. (2018). Introducción a las Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y Evaluaciones Económicas. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS).
- Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F. y Sampietro-Colom, L. (2019). Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latinoamérica: desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 35(1), 69-74. doi:[https://login.research4life.org/tacsgr1doi\\_org/10.1017/S0266462319000126](https://login.research4life.org/tacsgr1doi_org/10.1017/S0266462319000126)
- Pichon-Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S. (3 de October de 2020). Instituto de efectividad clínica y sanitaria. Obtenido de IECS: [www.iecs.or.ar](http://www.iecs.or.ar)
- Pincus, T., Brooks, R.H. & Callahan, L.F. (1994). Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med*, 120, 26-34.
- Pincus, T., Callahan, L.F., Sale, W.G., Brooks A.L., Payne L.E., Vaughn, W.K. (1984). Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*, 27, 864-872.

- Prinja, S., Sundararaman, T., & Muraleedharan, V. (January de 2020). Cost-effectiveness threshold and health opportunity cost. *Economic & Political Weekly*, LV(2), 19-23.
- Rolón Campuzano, R., Dal Pra, F., Schneeberger, E.E., Coronel Ale, A.L. , Cerda, O.L., Correa, M.A., Rosemffet, M.G., Buschiazzo, E., García Salinas, R., Papisidero, B.I Barrios, S.B., Maldonado Ficco, H. y Citera, G. (2018). Patrones de tratamiento con agentes biológicos. Eficacia y sobrevida a largo plazo en pacientes con artritis reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología*, 29 (4), 14-19.
- Robinson, L., Hammitt, J., Chang, A. & Resch, S. (2017). Understanding and improving the one and three times GDP per capita cost-effectiveness thresholds. *Health Policy and Planning*, 32 (1), 141-145.
- Quintana, R., Juarez, V., Aciar, M., Nieto, R., Crespo, M.E., Goñi, m., Estrella, n., Buschiazzo, E., Mathern, N., Cuchiaro, N., Perez Ballestra, I. y Pons-Estel, B. (2020). Prevalencia de Artritis Reumatoide en dos poblaciones originarias de Argentina. Estudio de base comunitaria: ¿Dos caras de una misma moneda? *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.*, Vol 1, 113-121.
- Rudan, I., Sidhu, S., Papana, A., Meng, S.J., Xin-Wei, Y. y Wang, W. (2015). Prevalence of Rheumatoid Arthritis in low-and middle-income countries: A systematic review and analysis. *J Glob Health*, 5 (1), 010409.
- Safiri, S., Kolahi, A.A. y Hoy, D.(2019). Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*, 78, 1463-1471.
- SAR, Sociedad Argentina de Reumatologia (2013). Actualización de las guías de Guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología*.
- Sarzi-Puttini, P., Antivalle, M., Marchesoni, A., Favalli, E.G., Gorla, R., Filippini, M. (2008). Efficacy and safety of anti-TNF agents in the Lombardy rheumatoid arthritis network (LORHEN). *Reumatismo*, 60 (4), 290-5.
- Schiele, F., Gale, Ch., Bonnefoy, A. (2016). Quality indicators for acute myocardial infarction: A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 1-26 DOI: 10.1177/2048872616643053.

- Scublinsky, D., Venarotti, H., Citera, G., Messina, O.D., Scheines, E., Rillo, O., Arturi, A., Hofman, J., Somma, L.F., Casado, G., Iannantuono, R.F. y Gonzalez, C.D. (Oct de 2010). The prevalence of rheumatoid arthritis in Argentina: a capture-recapture study in a city of Buenos Aires province. *J Rheumatol*, 16 (7), 317-21.
- SEDLAC (CEDLAS y Banco Mundial). Socio-Economic Database for Latin America and the Caribbean (CEDLAS and The World Bank). Montly labor income in nominal LCU by gender, age, education amd area. Recuperado el 30 de 03 de 2021, de Socio-Economic Database for Latin America and the Caribbean (CEDLAS and The World Bank). Montly labor income in nominal LCU by gender, age, education amd area: <https://www.cedlas.econo.unlp.edu.ar/wp/en/estadisticas/sedlac/estadisticas/>
- Secco, A., Alfie, V., Espinola, N. y Bardach, A. (2020). Epidemiologia, Uso de Recursos y Costos de la Artritis Reumatoidea en Argentina. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 37(3), 195-203.
- Segel, Joel E. (2006). *Cost-of-Illness Studies—A Primer*. RTI International. RTI-UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics.
- Singh, J.A; Cameron, C.; Shahrzad, N., Tyler, C., Tucker, M., Christensen, R., Ghogomu, E.T, Doug Coyle, T.C., Tugwell, P. & Wells, G.A. (2015, July). The risk of serious infection with biologics in treating patients with rheumatoid arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet*, 18 (386), 258–265.
- Smolen, J. S. & Aletaha, D. (0 de 2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update 2020. *Ann Rheum Dis*, 1-15.
- Smolen, J.S., Pangan, A.L. & Emery, P.(2019). UPA as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *The Lancet*, 393, 2303-11.
- Smolen, J.S., Pangan, A.L. & Emery, P. (2015). Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nature Review Rheumatol.*, 276-289.
- Smolen, J.S., Aletaha, D., McInnes, I. (2016). Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023–38

- Soriano, E.R., Carrió, J.H., Schpilberg, M., Figar, S., Imamura, P.M. y Cattogio, L.J. (2003). Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in health management organization in Argentina. *Rheumatology*, 42, (Suppl1):130.
- Spindler, A., Bellomio, V. y Berman, A. (2002). Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucumán, Argentina. *J. Rheumatol*, 29, 1166-1170.
- Superintendencia de Servicios de Salud (2021). *Boletín Oficial*. Recuperado el 12 de 11 de 2022, de <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/280917/20230208>
- Taylor, P.C., Moore, A., Vasilescu, R., Alvir, J. y Tarallo, M. (2016). A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatol Int*, 36 (5), 685-695.
- Tobar, F. (2014). *Respuestas a enfermedades Catastróficas*. (1. e. CIPPEC, Ed.) Buenos Aires.
- Tobar, F. (2014). *Respuestas a enfermedades catastróficas (1a edición.)*. Buenos Aires, Argentina.
- Tobar, F. (2012). En busca de un remedio para los Medicamentos de Alto Costo en Argentina. *Boletín Fármacos*, 15 (2), 73-77.
- Tundia, N., Kotze, P.G., Rojas Serrano, J., Mendes de Abreu, M., Skup, M. y Macaulay, D. (2016). Economic impact of expanded use of biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease in Argentina, Brazil, Colombia and Mexico. *J Med Econ*, 19 (12), 1187-99.
- Ulises Garay, O., Caporale, J.E., Pichón-Riviere, A., García Martí, S., Mac Mullen, M., y Agustovski, F. (2011). El análisis de impacto presupuestario en salud: puesta al día con un modelo de abordaje genérico. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 28(3), 540-7.
- van Vollenhoven, R.T.T., Pangan, A.L. y Friedman, A.(2018). A phase 3, randomized, double blind study comparing UPA monotherapy to MTX monotherapy in MTX-Naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatology*.
- Wailoo Wailoo, A.J., Bansback, N., Brennan, A., Michaud, K., Nixon, R.M. & Wolfe, F. (April de 2008). Biologic Drugs for Rheumatoid Arthritis in the Medicare program. *Arthritis & Rheumatism*, 58 (4), 939-946.

- Waimann, C. A; Citera, G; Dal Pra, F. M; Marengo, M. F; Schneeberger, E. E; Sanchez, M; Gagliardi, S; Maldonado Cocco, J. A; Garone, A; Chaparro del Moral, R. E; Rillo, O. L; Salcedo, J; Rosa, J. E; Ceballos, F; Soriano, E; Catoggio, L.(2011). Validación de una versión argentina del Health Assessment Questionnaire-II (HAQ-II). *Rev. argentina de reumatología*, 22 (2), 21-29.
- Wolfe, F., Mitchell, D.M., Sibley, J.T., Fries, J.F., Bloch, D.A., Williams, C.A. (1994). The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* , 37 (4), 481-494.
- Yu, C., Jin, S. y Wang, Y. (2019). Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*, 3 (38), 727-738.

## 13. Anexos

# HAQ-UP-A<sup>1</sup>

<b>PACIENTE</b>		<b>FECHA</b>	
-----------------	--	--------------	--

Por favor marque con una X la respuesta que mejor describa su capacidad para hacer las cosas DURANTE LA SEMANA PASADA.

Sin dificultad	Con algo de dificultad	Con mucha dificultad	No puedo Hacerlo
----------------	------------------------	----------------------	------------------

### VESTIRSE Y ASEARSE

- |   |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. ¿Vestirse, incluyendo atarse los cordones de los zapatos y abotonarse y desabotonarse la ropa? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Lavarse el cabello?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### COMER

- |  |                          |                          |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 3. ¿Cortar la carne?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. ¿Levantar una taza o vaso llenos para llevarse los a la boca? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. ¿Abrir un cartón de leche?                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### HIGIENE

- |                                  |                          |                          |                          |                          |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 6. ¿Lavarse y secarse su cuerpo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|

### ALCANZAR OBJETOS ELEVADOS

- |   |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 7. ¿Alcanzar y bajar un objeto de dos kilos, como dos bolsas de azúcar, desde una altura por encima de su cabeza? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|

### AGARRAR OBJETOS

- |   |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 8. ¿Abrir las puertas de un auto?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. ¿Abrir frascos, no por primera vez, sino que ya hayan sido abiertos previamente? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. ¿Abrir y cerrar las canillas?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

<b>PUNTAJE</b>	
----------------	--

<sup>1</sup> Validación del HAQ-UP-A (Health Assessment Questionnaire – Upper limbs argentine version) en pacientes con Artritis Reumatoide.