



Etanercept y otras terapias biológicas en artritis reumatoide

Un análisis de costo-efectividad

Guillermo Salinas-Escudero^a Juan Vargas-Valencia,^b
Erika Gabriela García-García,^c Emilio Muciño-Ortega,^d
Rosa María Galindo-Suárez^d

Cost-effectiveness analysis of etanercept compared with other biologic therapies in the treatment of rheumatoid arthritis

Objective: to conduct cost-effectiveness analysis of etanercept compared with other biologic therapies in the treatment of moderate or severe rheumatoid arthritis in patients with previous unresponsiveness to immune selective anti-inflammatory derivatives failure.

Methods: a pharmacoeconomic model based on decision analysis to assess the clinical outcome after giving etanercept, infliximab, adalimumab or tocilizumab to treat moderate or severe rheumatoid arthritis was employed. Effectiveness of medications was assessed with improvement rates of 20 % or 70 % of the parameters established by the American College of Rheumatology (ACR 20 and ACR 70).

Results: the model showed that etanercept had the most effective therapeutic response rate: 79.7 % for ACR 20 and 31.4 % for ACR 70, compared with the response to other treatments. Also, etanercept had the lowest cost (\$149,629.10 per patient) and had the most cost-effective average (\$187 740.4 for clinical success for ACR 20 and \$476 525.8 for clinical success for ACR 70) than the other biologic therapies.

Conclusions: we demonstrated that treatment with etanercept is more effective and less expensive compared to the other drugs, thus making it more efficient therapeutic option both, in terms of means and incremental cost effectiveness ratios for the treatment of rheumatoid arthritis.

Key words

arthritis, rheumatoid
costs and cost analysis
economics, pharmaceutical

Las enfermedades reumatológicas son entidades crónicas que frecuentemente afectan en forma sistémica; en la mayoría de las ocasiones se manifiestan durante los años de productividad laboral y comprometen negativamente la expectativa de vida de las personas. Están relacionadas con morbilidad, discapacidad laboral y mortalidad, que generan altos costos a los sistemas de salud. En Estados Unidos se estima que los trastornos del sistema musculoesquelético generan gastos por aproximadamente 250 mil millones de dólares al año.^{1,2}

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones que produce dolor, deformidad y dificultad para el movimiento, aunque también puede afectar otras partes del organismo. Es de presentación crónica con una baja frecuencia de curación espontánea, si bien con un tratamiento adecuado se consigue un buen control de la enfermedad en la mayoría de los pacientes.³

En los 10 primeros años de su aparición, la artritis reumatoide provoca la pérdida del empleo en aproximadamente 50 % de los pacientes. En Inglaterra, los costos de esta enfermedad se han calculado en alrededor de dos mil millones de dólares y en Estados Unidos, en 8500 millones de dólares al año.^{4,6}

El tratamiento farmacológico incluye dos grupos de medicamentos:

- Los que alivian a corto plazo el dolor reumatoide y la inflamación, pero no sirven para modificar la evolución de la enfermedad a largo plazo. En este grupo están los antiinflamatorios no esteroideos, los glucocorticoides y los analgésicos.^{7,8}
- Los antirreumáticos modificadores de la enfermedad, que no sirven para tratar el dolor en un momento determinado, pero que reducen la actividad de la enfermedad a largo plazo. En este grupo están el metotrexato, la sulfasalazina, las sales de oro, la cloroquina, la ciclosporina, la D-penicilamina y la azatioprina, entre otros.^{8,9}

Un elemento implicado en el mantenimiento de la inflamación en los pacientes con artritis reumatoide es una sustancia producida por células inflamatorias llamada *factor de necrosis tumoral*.^{10,11} En los últimos años se han desarrollado terapias biológicas capaces de bloquear específicamente el factor de necrosis tumoral, como etanercept, infliximab y adalimumab y tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la interleucina.¹²⁻¹⁴

La realización de estudios que avalen la relación costo-efectividad de estos medicamentos es de gran importancia, puesto que es uno de los criterios más valorados para incluir un nuevo medicamento en la guía farmacoterapéutica de los servicios públicos de salud en un país.

Objetivo: analizar la relación costo-efectividad del etanercept en comparación con otras terapias biológicas para tratar la artritis reumatoide moderada o severa en pacientes con falla previa a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Métodos: se empleó un modelo farmacoeconómico basado en el análisis de decisiones para valorar la evolución clínica con etanercept, infliximab, adalimumab o tocilizumab para tratar artritis reumatoide moderada o severa. Los parámetros de efectividad fueron las tasas de mejoría igual o superior a 20 % (ACR 20) y de mejoría igual o superior a 70 % (ACR 70).

Resultados: etanercept tuvo la mayor efectividad terapéutica: en 79.7 % de los pacientes se observó una ACR 20 y en 31.4 %, una ACR 70. También tuvo

el menor costo asociado (\$149 629.1 por paciente) y fue más costo-efectiva (\$187 740.4 por éxito clínico para obtener ACR 20 y \$476 525.8 por éxito clínico para obtener ACR 70) que las demás terapias biológicas.

Conclusiones: el etanercept fue el fármaco más efectivo y menos costoso, por lo que resulta la opción terapéutica más eficiente, desde el punto de vista de la relación costo-efectividad media y en términos incrementales para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Palabras clave

artritis reumatoide
costos y análisis de costo
economía farmacéutica

Resumen

El objetivo de este estudio fue efectuar un análisis de costo-efectividad del uso de etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide moderada o severa, en pacientes con falla previa a algún fármaco antirreumático modificador de la enfermedad en comparación con otras terapias biológicas, desde la perspectiva del proveedor de los servicios de salud en México.

Métodos

Se realizó un análisis farmacoeconómico de decisión de distintas terapias biológicas: etanercept, infliximab, adalimumab y tocilizumab para estimar su eficiencia económica en pacientes con artritis reumatoide moderada o severa y falla previa a algún fármaco antirreumático modificador de la enfermedad. La base fue la información retrospectiva de investigaciones realizadas en el ámbito internacional y los costos directos más relevantes del tratamiento en el sistema nacional de salud mexicano. Se compararon los siguientes esquemas:

- Etanercept (25 mg dos veces por semana) + metotrexato (20 mg una vez por semana).
- Infliximab (dosis inicial de 3 mg/kg de peso corporal, seguida por 3 mg/kg de peso corporal a las dos y seis semanas y después cada ocho semanas) + metotrexato (20 mg una vez por semana).
- Adalimumab (40 mg cada 15 días) + metotrexato (20 mg una vez por semana).
- Tocilizumab (8 mg/kg de peso corporal cada cuatro semanas) + metotrexato (20 mg una vez por semana).
- Rituximab (1000 mg vía intravenosa/días 0 y 15) + metotrexato (20 mg una vez por semana).

El rituximab solo se consideró como tratamiento de rescate, pero no como objeto del análisis evaluativo.

Se realizó una revisión bibliográfica para la búsqueda de los antecedentes, la construcción del marco conceptual y el curso clínico de la artritis reumatoide, basados en la información disponible en la literatura internacional y en los ensayos clínicos controlados, con énfasis en la exploración de la eficacia.¹⁵⁻²³

Se cuantificaron los procedimientos terapéuticos (tratamiento y seguimiento médico) de acuerdo con la *Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide del adulto*, del Instituto Mexicano del Seguro Social, publicada en julio de 2010.²⁴ Los costos de las terapias biológicas se calcularon de acuerdo con las dosis recomendadas para cada una, así como el costo del seguimiento médico (estudios de laboratorios e imagen y consultas médicas). Todos los costos se expresaron en pesos de 2011 y debido a que el horizonte temporal es un año, no se empleó la tasa de 5 % de descuento para los costos y los resultados clínicos que normalmente solicitan las autoridades de salud en México.

Para la evaluación se utilizó un modelo de análisis de decisión, el cual representa la probable evolución clínica en un determinado plazo tras la aplicación de las distintas opciones terapéuticas. Cada rama del árbol de decisión constituye una opción terapéutica y los resultados finales de cada una combinan las probabilidades de que suceda cada evento, junto con los costos asociados y el resultado clínico.^{25,26} Los parámetros de efectividad fueron la tasa de mejoría igual o superior a 20 % según los criterios de la *American College of Rheumatology* (ACR 20), de mejoría igual o superior a 70 % (ACR 70) y la no respuesta al tratamiento (ACR < 20).²⁷⁻³⁰

Cuando falló el tratamiento con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, se prescribió una terapia biológica durante 24 semanas. En este punto fue evaluada la tasa de respuesta: el paciente continuaba con el tratamiento si la mejoría era adecuada (≥ 20), de lo contrario se ajustaba la terapia de rescate. Una vez

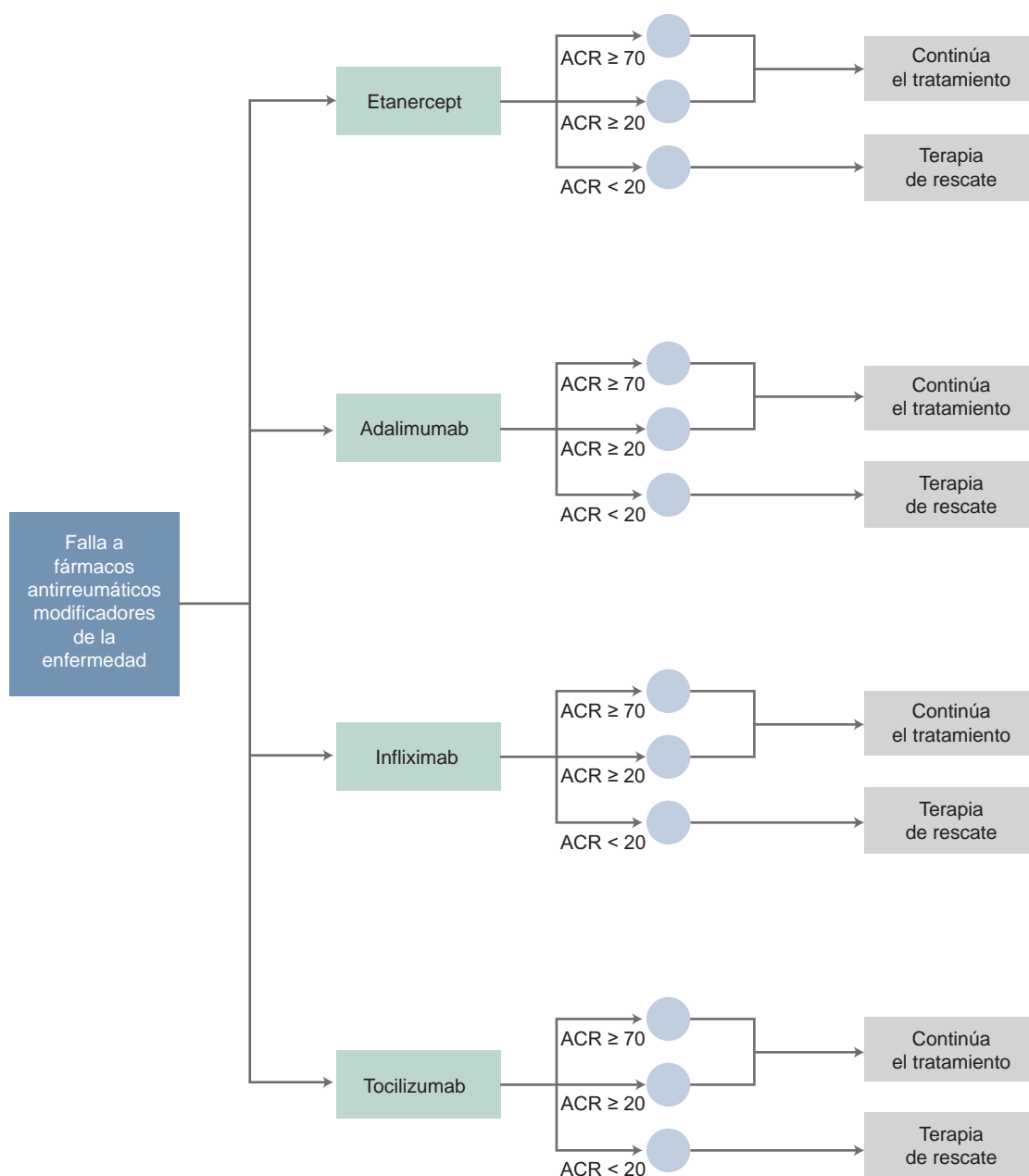


Figura 1 Árbol de decisión para las terapias biológicas de la artritis reumatoide

realizado el cambio de tratamiento, el paciente continuaba con este hasta el final del seguimiento.

Se asumió que la respuesta que se obtenía a las 24 semanas de tratamiento se mantenía a lo largo de todo el seguimiento, de acuerdo con el horizonte temporal de un año definido en la proyección (figura 1).

La técnica de evaluación económica utilizada fue el análisis de costo-efectividad, determinado por la relación entre los costos más relevantes y la efectividad terapéutica alcanzada y la comparación entre las distintas opciones terapéuticas.^{27,31,32} La razón de costo-efectividad incremental (RCEI)^{31,33,34} se expresa de la siguiente forma:

$$RCEI = C_2 - C_1 / E_2 - E_1$$

Donde:

C_2 , C_1 , E_2 , E_1 = costos y efectividad de ambas terapias

La razón de costo-efectividad incremental permite estimar la opción terapéutica con mejores resultados clínicos y un mayor consumo de recursos, comparada con la alternativa de menores costos y peores consecuencias clínicas. También se pudo conocer el costo adicional necesario para conseguir una unidad extra de efectividad, al emplear sistemá-

ticamente la intervención terapéutica que obtuvo los mejores resultados clínicos.^{31,35,36}

a las otras terapias biológicas en los cocientes de la relación costo-efectividad media e incremental.

Resultados

El etanercept presentó la mayor tasa de respuesta para ACR 20 y ACR 70 en comparación con las otras opciones. Los resultados indicaron que etanercept tuvo la mayor efectividad terapéutica en el seguimiento de la artritis reumatoide (cuadro I).

En el cuadro II se exponen los costos de las distintas terapias biológicas. El etanercept tuvo el menor costo asociado por paciente para el tratamiento de la artritis reumatoide: -\$21 170.10 que el adalimumab, -\$4484.70 que el infliximab y -\$9064.05 que el tocilizumab.

El tratamiento con etanercept fue más costo-efectivo porque presentó el menor costo por caso con respuesta exitosa: para ACR 20, \$187 740.4 y para ACR 70, \$476 525.8 (figura 2).

En cuanto a la relación costo-efectividad incremental también ocurrió esta misma situación: el etanercept fue menos costoso y ofreció un mayor beneficio. El etanercept fue más eficiente para el tratamiento de la artritis reumatoide en todos los aspectos clínicos y económicos analizados, ya que superó

Discusión

El tratamiento de la artritis reumatoide tiene el triple objetivo de disminuir los síntomas de dolor y tumefacción articular, mejorar la discapacidad y la calidad de vida del paciente y frenar la progresión de la enfermedad; se busca la remisión o, en su defecto, mantener la mínima actividad clínica posible.^{7,8} En la actualidad, nuevos tratamientos biológicos permiten controlar la enfermedad en un porcentaje cada vez más elevado de pacientes. Estas terapias consisten en fármacos eficaces para el control de la inflamación y del dolor que generalmente son bien tolerados.^{14,37}

Las terapias biológicas no curan la artritis reumatoide, pero alivian los síntomas y pueden detener el daño de las articulaciones. Entre 40 y 70 % de las personas que no obtienen ningún beneficio de otros medicamentos para esta enfermedad experimenta cierto alivio con estos fármacos.¹²⁻¹⁴ Los resultados con estas nuevas drogas han sido tan satisfactorios que actualmente en la comunidad europea reciben el nombre de *terapias antirreumáticas controladoras de la enfermedad (disease controlling anti-rheumatic*

Cuadro I Tasa de respuesta a la terapia biológica + metotrexate para cada nivel de mejoría en artritis reumatoide

Comparador	Población total <i>n</i>	Ponderación (%)	ACR 20 (%)	ACR 70 (%)	Diferencia		Diferencia total	
					ACR 20 (%)	ACR 70 (%)	%	Reducción*
Tocilizumab + Mtx	1 007	21.20	60.6 (59.9-61.2)	21.2 (20.9-21.4)	29.3	16.9	26.18	0.48
Infliximab + Mtx	443	9.33	56.7 (55.6-57.7)	12.9 (12.5-13.2)	25.4	8.6	2.16	0.27
Etanercept + Mtx	290	6.11	79.7 (78.4-80.9)	31.4 (30.9-31.8)	48.2	27.2	1.53	0.63
Adalimumab + Mtx	592	12.46	58.1 (57.2-59.0)	18.2 (17.9-18.6)	26.9	14.0	15.39	0.51
Control (Mtx)	2 110	44.42	31.2 (30.8-31.7)	4.2 (4.1-4.4)	—	—	46.74	0.21

Mtx= metotrexate, ACR 20 = mejoría igual o superior a 20 % según los criterios de la *American College of Radiology*, ACR 70 = mejoría igual o superior a 70% según los criterios de la *American College of Radiology*

Ecuaciones del modelo de regresión

→ ACR 20 = 0.6058-0.0247* (adalimumab) - 0.2934* (control) + 0.1908* (etanercept) - 0.0392* (infliximab) - 0.0960* (rituximab)

→ ACR 70 = 0.2115-0.0291* (adalimumab) - 0.1693* (control) + 0.1023* (etanercept) - 0.0829* (Infliximab) - 0.0.0914* (rituximab)

→ ACR 50 = 0.03923-0.0375* (adalimumab) - 0.269* (control) + 0.1526* (etanercept) - 0.0807* (infliximab) - 0.1228* (rituximab)

Cuadro II Resultados del análisis del costo-efectividad del etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide

Terapia	Costo \$	Costo incremental \$	ACR 70	ACR 70 incremental	ICER
Etanercept*	149 629.10		0.314		Dominante
Adalimumab	170 799.18	21 170.08	0.182	0.132	Dominado
Infliximab	154 113.80	4 484.70	0.129	0.185	Dominado
Tocilizumab	158 693.15	9 064.05	0.212	0.102	Dominado

ACR 70 = mejoría igual o superior a 70% según los criterios de la *American College of Radiology*,

ICER = proporción de la relación costo-efectividad incremental (*incremental cost-effectiveness ratio*), Dominante = menos costoso y mayor beneficio en salud que el resto de los comparadores, Dominado = más costoso y menos efectivo que por lo menos alguno de los comparadores

*Se empleó como tratamiento basal porque tiene el menor costo promedio

therapy).²¹ En la reunión de consenso de la Organización Mundial de la Salud del año 2001 se recomendó administrar esta modalidad solo a los pacientes con enfermedad severa en quienes hubiera fallado al tratamiento con dosis adecuadas de metotrexato u otro fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.^{1,7,8}

En consensos anteriores^{3,21,22} se estableció que la artritis reumatoide debe ser tratada con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa cuando se mantenga

activa (DAS28 [*disease activity score 28*] ≥ 3.2) a pesar del tratamiento adecuado con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad. La *British Society for Rheumatology*^{21,27} también recomienda su uso solo en los pacientes con enfermedad activa (DAS28 ≥ 3.2) resistentes por lo menos a dos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Por su alto costo, los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa deben ser administrados de acuerdo con un protocolo de seguimiento clínico que

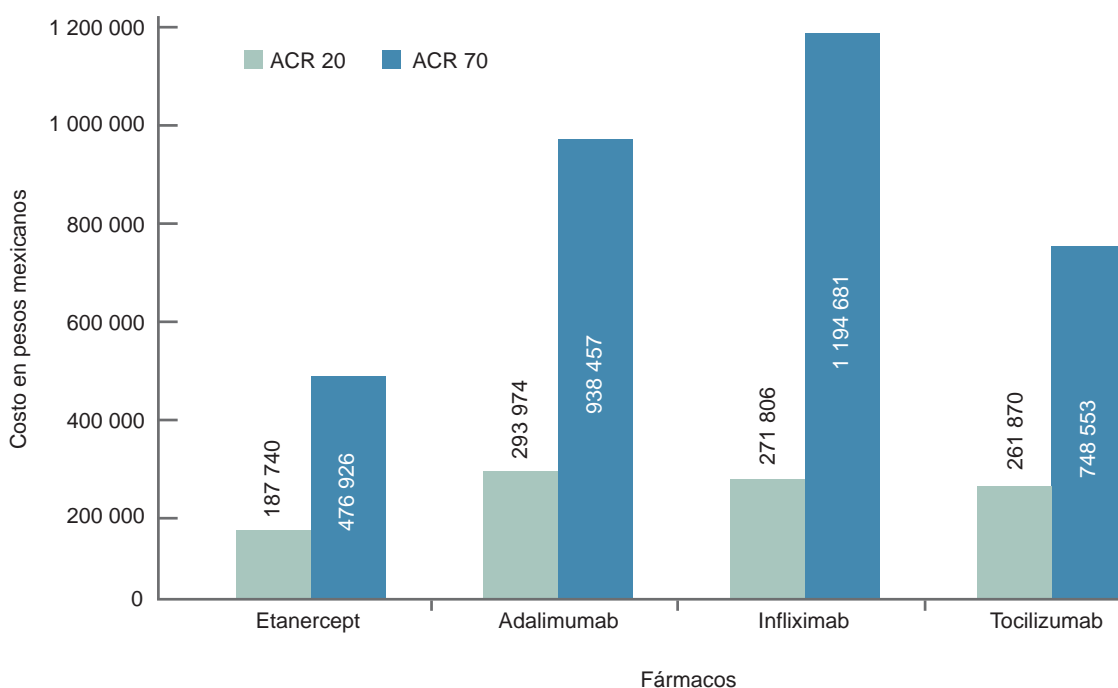


Figura 2 Costo por éxito en el tratamiento de la artritis reumatoide (ACR 20 y ACR 70).

permita demostrar su eficacia y seguridad. A las dosis y periodicidad adecuadas suele apreciarse mejoría a partir de las 12 semanas (rango de ocho a 16 semanas). Si el tratamiento es efectivo, deberá continuarse en forma indefinida, con evaluaciones periódicas cada tres meses durante los dos primeros años del tratamiento.

Además, se ha demostrado que la calidad de vida será mejor a los cinco años cuanto menos tiempo haya transcurrido entre el inicio de los síntomas y el comienzo del tratamiento. Al comienzo de la enfermedad, el paciente se ve limitado por la inflamación de las articulaciones, pero conforme transcurre el tiempo su incapacidad se deberá más a las secuelas osteoarticulares. Los pacientes que inician con el tratamiento antes de los seis meses tienen menor grado de Larsen a los cinco años que quienes llevan 12 meses o más de evolución de su enfermedad.³⁸⁻⁴¹

Entre los medicamentos biológicos está etanercept, que se usa en dosis de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana o 50 mg una vez por semana. Se ha comprobado que a las dos semanas disminuye la inflamación en aproximadamente 70 % de los enfermos. La *Food and Drug Administration*, la Asociación Europea de Medicamentos y la Asociación Española de Medicamentos han reconocido que etanercept constituye una opción terapéutica en la artritis reumatoide moderada o severa con falla previa a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.*

Los estudios clínicos de pacientes que han recibido etanercept para el tratamiento de la artritis reumatoide han demostrado una disminución significativa de la inflamación, del dolor en las articulaciones, del entumecimiento matutino y del dolor general, y una mejoría en la velocidad de la eritrosedimentación, el nivel de la proteína C reactiva en el suero y las funciones generales. Además, combinado con metotrexato produce un efecto sinérgico sin significativos efectos adversos, los cuales son sorprendentemente modestos e incluyen reacciones autolimitadas en el sitio de la inyección y ligeras infecciones del tracto respiratorio (tos, rinitis, sinusitis y faringitis). Las reacciones en el sitio de la inyección ocurren normalmente durante el primer mes, con duración media aproximadamente de tres a cinco días y por lo general son transitorias y no recurrentes.

En los pacientes con artritis reumatoide que participaron en los ensayos placebo controlados hubo 0.68

acontecimientos por paciente y año en el grupo placebo y 0.82 en el grupo tratado con etanercept.

En ensayos controlados con placebo que evaluaron etanercept no se observó aumento en la incidencia de infecciones serias (muerte, peligro de muerte o que requirieron hospitalización o antibióticos intravenosos). A partir de la comercialización de este fármaco se ha identificado que sus efectos adversos más frecuentes son reacción local, cefalea y sinusitis y no se han registrado efectos serios.^{21,22}

Sin embargo, a pesar de la eficacia demostrada de las terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide, su utilización está controlada debido a que todavía no existen estudios relativos a su costo-efectividad, a su elevado costo y a la limitación de la información sobre sus posibles efectos secundarios a largo plazo. Si bien muchos de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide resultan costosos, es necesario evaluar si la mejoría en la calidad de vida disminuye los pagos por incapacidad.^{42,43}

Conclusiones

La existencia de estudios suficientes que avalen la relación costo-efectividad de las terapias biológicas es de gran importancia, puesto que es uno de los criterios más valorados por las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales al momento de incluir un nuevo medicamento en la guía farmacoterapéutica. De esta forma, las terapias biológicas para el tratamiento de la artritis reumatoide tendrán más posibilidades de que sean incluidas y su prescripción será mayor cuanto más se pruebe su relación costo-efectividad y su aportación terapéutica.

Nuestro análisis demostró que en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada o severa con falla previa a algún tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, la utilización de etanercept puede ser costo-efectiva y costo-ahorradora para el sistema nacional de salud mexicano.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

* PortalFarma.com, [Sitio web]. Base de Datos del Conocimiento Sanitario, BOT Plus. Fichas técnicas de adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®) y ustekinumab (Stelara®). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponibles en <http://www.emea.europa.eu>

^aCentro de Estudios Económicos y Sociales en Salud, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

^bEconopharma Consulting

^cEnbrel and Rapamune Medical Manager, Pfizer

^dDepartamento de Investigación de Resultados en Salud y Farmacoeconomía, Pfizer

Comunicación con: Guillermo Salinas-Escudero

Teléfono: (55) 5564 1501

Correo electrónico: guillermosalinas@yahoo.com

Distrito Federal, México

Referencias

- Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. Harrison's principles of internal medicine. Fifteenth edition. New York: Mc Graw Hill; 2001. p. 1929-37.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.
- Ballina J, Ariza R, Ballina J, Carmona L, de Miguel E, García A, et al. Artritis reumatoide: guía de la enfermedad para el paciente. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2006.
- Gómez N. Repercusión socioeconómica de la artritis reumatoide. *An Med Intern (Madrid).* 2003;20: 111-3.
- Pineda-Tamayo R, Arcila GA, Restrepo P, Tobón GJ, Camargo JF, Anaya JM. Costos médicos directos de la artritis reumatoide temprana. *Rev Colomb Reumatol.* 2004;11(2):89-96.
- Gratacós J. Aspectos farmacoeconómicos del tratamiento de la artritis reumatoide con infliximab. Importancia del tratamiento precoz. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31(4):199-204.
- González-Álvarez I, Hernández-García C, Villaverde García V, Vargas E, Ortiz AM; El Grupo de Estudio emAR. Variabilidad en el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide en España. *Med Clin.* 2002;118(20):771-6.
- González I, Hernández C. Variabilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29(3):90-3.
- Hernández-García C. ¿Hay vida después de los tratamientos biológicos? El papel de otros fármacos modificadores de la enfermedad en la era de los biológicos. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29(6):311-5.
- Carretero-Colomer M. Factor de necrosis tumoral: responsable de la reacción inflamatoria de la artritis reumatoide. *Offarm.* 2005;24(3):103-5.
- Hashiramoto A, Yamane T, Tsumiyama K, Yoshida K, Komai K, Yamada H, et al. Mammalian clock gene cytochrome regulates arthritis via proinflammatory cytokine TNF-alpha. *J Immunol.* 2010;184(3):1560-5. doi: 10.4049/jimmunol.0903284
- Rodríguez-Valverde V, Álvarez-Gracia Álvaro JM, Andreu-Sánchez JL, Batlle-Gualda E, Tornero-Molina J. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31(6):394-401.
- Tornero-Molina J, Sanmartí-Sala R, Rodríguez-Valverde V, Martín-Mola E, Marenco-de la Fuente JL, González-Álvarez I, et al. Actualización del documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010;6(1):23-36.
- Torres S, Cabello A. Medicamentos biológicos: terapia de última generación contra la artritis reumatoide. *In Vitro.* 2009; junio:39-41.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999;354(9194):1932-9.
- Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Reum.* 2006;54(4):1075-86.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to antitumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793-806.
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2968-80.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet.* 2008;371(9617):987-97.
- Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Carmona L, Dolores Ruiz-Montesinos M, Ballina J, Navarro-Sarabia F, et al. Assessing utility values in rheumatoid arthritis: a comparison between time trade-off and the EuroQol. *Arthritis Rheum.* 2006;55(5):751-6.
- Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task

- force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):34-45.
22. Gómez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-years period. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R29.
 23. Santos B, Flores S, Briones E, Marín R, Gallego S. Actualización de la guía para la incorporación de nuevos fármacos. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
 24. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide del adulto. México: IMSS, 2010. Disponible en <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/075GRR.pdf>
 25. Instituto Nacional de Salud Pública de México. Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del cuadro básico de insumos para la salud. México: Instituto Nacional de Salud Pública de México; 2008.
 26. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics.* 2000;17:479-500.
 27. Carmona L, Descalzo MA, Sanmartí R, Santos G, Santos J, Tena X, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):880-5. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1955107/>
 28. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology.* 2002;41(1):88-95.
 29. Clemente D, Hernández-García C, Abásolo L, Villaverde V, Lajas C, Loza E, et al. Disminución del tiempo hasta el primer tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2007;3(6):245-50.
 30. González-Álvaro I. Estudio de la morbilidad y la expresión clínica de la artritis reumatoide en España (EMECAR). *Rev Esp Reumatol.* 2004;31(4):179-83.
 31. Drummond M, O'Brien B, Stoddart L. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Tercera edición. Madrid, España: Díaz de Santos; 2005.
 32. Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc).* 2004;122(13):505-10.
 33. Rovira J. Evaluación económica en salud: de la investigación a la toma de decisiones. *Rev Esp Econ Salud.* 2004;78(3):293-5.
 34. Antoñanzas F. Evaluación económica aplicada a los medicamentos: características y metodología. En: Sacristán-del Castillo J, Badía X, Rovira J, editores. *Farmacoeconomía: evaluación económica de los medicamentos.* Madrid, España: Editores Médicos; 1995.
 35. Cosme J, Escobar N, Fonseca G, Luque D, Luque E, Mock P. *Economía de la salud. Texto básico.* Segunda edición. Santiago de Cuba: Editorial Oriente; 2007.
 36. Claxton K, Sculpher M, McCabe C, Briggs A, Akehurst R, Buxton M, et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Econ.* 2005;14(4):339-47.
 37. Martín-Alcalde E, Cantero-Blanco S, Sánchez-García FJ, Gómez-Castillo JJ. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Farmacia Hospitalaria (Madrid).* 2003;27(6):360-70.
 38. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol.* 1989;16(5):585-91.
 39. Ballina-García FJ, Hernández-Mejía R, Martín-Lascuevas P, Fernández-Santana J, Cueto-Espinar A. Epidemiology of musculoskeletal complaints and use of health services in Asturias, Spain. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(3):137-41.
 40. Sanmartí-Sala R. Remisión en la artritis reumatoide: ¿debe ser nuestro objetivo? *Reumatol Clin.* 2007;3(1):1-3.
 41. Scott DL, Smith C, Kingsley G. What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(1):117-36.
 42. Navarro-Sarabia F, Ballina-García FJ, Hernández-Cruz B, Hernández-Mejía R, Ruiz-Montesinos D, Fernández-López JA, et al. Costes calidad de vida-artritis reumatoide. Estudio económico y de la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide en España. Resultados preliminares. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31(4):184-9.
 43. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid, España: Sociedad Española de Reumatología; 2001.