

COMISIÓN NACIONAL DE  
EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE  
SALUD (CONETEC)

# Adalimumab para Espondilitis Anquilosante

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 25

**Fecha de realización:** Septiembre a Diciembre de 2021

**Fecha de publicación:** Junio de 2022



Ministerio de Salud  
Argentina

## **INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 25**

Adalimumab para espondilitis anquilosante

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud/Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

**Contacto:** [conetec.msal@gmail.com](mailto:conetec.msal@gmail.com)

**Conflictos de interés:** No se presentaron.

## GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica bajo la Supervisión de las áreas operativas de la CONETEC estuvo a cargo de la investigadora independiente:

Anastasia Secco

### Supervisión CONETEC:

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales - Lucas González

*El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La 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 desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.*

*En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económica y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.*

*Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.*

## RESUMEN EJECUTIVO

La espondilitis anquilosante (EA) es una forma crónica de artritis de origen desconocido que forma parte del grupo de las espondiloartritis. Este último comprende un conjunto de enfermedades inflamatorias que se caracterizan por el compromiso de las articulaciones sacroilíacas y de la columna. En la EA predomina el compromiso de la columna o axial y con frecuencia progresa hacia anquilosis de las articulaciones afectadas; a su vez, hasta la mitad de los pacientes con EA presentan compromiso articular periférico, principalmente de grandes articulaciones como caderas y rodillas. Puede acompañarse de manifestaciones extra articulares, como uveítis, o de enfermedades asociadas, como la enfermedad inflamatoria intestinal. Es una enfermedad discapacitante con un gran impacto en la productividad laboral y la calidad de vida de los pacientes; produciendo un aumento en los costos directos e indirectos tanto para el paciente, como para la sociedad. La prevalencia estimada de EA en Latinoamérica se encuentra entre 0,02 al 0,8%. Respecto a la incidencia, no se encontraron estudios locales, reportándose en la literatura incidencias que varían entre 0,44/100.000 personas-año en Islandia a 7,3 /100.000 en Estados Unidos y el norte de Noruega. Aproximadamente el 80% de los pacientes desarrollan los primeros síntomas a una edad menor de 30 años, y menos del 5% de los pacientes los presentan a más de 45 años, siendo la edad más frecuente de inicio de la enfermedad entre los 15 y 40 años. Es casi tres veces más frecuente en los varones que en las mujeres.

Como primera línea de tratamiento, se utilizan los antiinflamatorios no esteroideos (AINES); evaluándose la respuesta a dos ciclos reglados y consecutivos de dos AINES diferentes, a dosis máximas, de una duración de dos semanas cada uno de ellos. En aquellos pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a los AINES, se utilizan diferentes agentes biológicos o anti-janus quinasas (anti-JAK).

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad, recomendaciones, políticas de cobertura y aspectos económicos de adalimumab, un agente biológico, para el tratamiento de la EA.

No se encontraron estudios que comparen en forma directa al adalimumab con otros agentes biológicos en pacientes con EA activa a pesar de la terapia habitual (AINES). Evidencia de alta calidad muestra que adalimumab, en pacientes con EA activa y respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia habitual, es superior al placebo más terapia habitual en el control de la actividad de la enfermedad, medida a través de escalas clínicas validadas. Los resultados del estudio de extensión abierto, a cinco años, son consistentes con los de los ensayos clínicos. Evidencia de baja calidad, proveniente de comparaciones indirectas, sugiere que adalimumab sería similar a otros agentes biológicos en esta indicación. Las guías de práctica clínica consideran al adalimumab como una de las alternativas de tratamiento en esta población de pacientes y recomiendan considerar la presencia de manifestaciones extra articulares para la elección del tratamiento. Los financiadores de salud públicos y privados de Europa y Estados Unidos relevados, prestan cobertura a este y otros fármacos biológicos para esta indicación, sin recomendar uno por sobre el otro. La mayoría de las políticas de cobertura de América Latina relevadas, cubren al adalimumab en EA y el mismo se encuentra en el Sistema Único de Recupero (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud de Argentina. Algunas guías y políticas de cobertura afirman que en caso de que más de un fármaco sea adecuado, deben contemplarse los costos en la selección. Los resultados del análisis de impacto presupuestario acumulado a tres años, bajo los supuestos asumidos, en pacientes con respuesta inadecuada a AINES, muestran que la tecnología generaría ahorros.

La Mesa Técnica de manera global concluyó que con evidencia de alta certeza, adalimumab posee beneficios y riesgos moderados frente al tratamiento habitual. La

incorporación de este tratamiento respecto a tratamiento habitual en la indicación evaluada, conllevaría a un gasto moderado, mientras que generaría ahorros moderados en comparación a otros fármacos biológicos, según la evaluación económica de baja certeza elaborada. Finalmente, se concluyó que la incorporación de esta tecnología respecto al tratamiento habitual favorece probablemente la equidad pero no tendría impacto en la salud pública. La Mesa de Recomendación definió brindar cobertura condicional en la indicación evaluada sujeta a aspectos clínicos, económicos y de disponibilidad específicos.

# ÍNDICE

<b>CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>INFORMACIÓN EPIDEMIOLOGICA</b> .....	<b>8</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA</b> .....	<b>9</b>
<b>OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA</b> .....	<b>10</b>
<b>MÉTODOS</b> .....	<b>11</b>
<b>BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>11</b>
<b>PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS</b> .....	<b>11</b>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b> .....	<b>12</b>
<b>ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO</b> .....	<b>12</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>14</b>
<b>EVIDENCIA CLÍNICA</b> .....	<b>15</b>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b> .....	<b>18</b>
<b>EVIDENCIA ECONÓMICA</b> .....	<b>22</b>
<b>IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS</b> .....	<b>22</b>
<b>RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA</b> .....	<b>28</b>
<b>APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA</b> .....	<b>32</b>
<b>PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES</b> .....	<b>32</b>
<b>PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS</b> .....	<b>32</b>
<b>PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD</b> .....	<b>34</b>
<b>PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA</b> .....	<b>34</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>36</b>
<b>PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN</b> .....	<b>36</b>
<b>MESA TÉCNICA</b> .....	<b>36</b>
<b>MESA DE RECOMENDACIONES</b> .....	<b>39</b>
<b>CONSULTA PÚBLICA</b> .....	<b>40</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>41</b>
<b>ANEXO I</b> .....	<b>45</b>

# CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es una forma crónica de artritis que integra el grupo de las espondiloartritis. En la EA predomina el compromiso de la columna o axial y con frecuencia progresa hacia anquilosis de las articulaciones afectadas. La prevalencia estimada de EA en Latinoamérica se encuentra entre 0,02 al 0,8%. Respecto a la incidencia, no se encontraron estudios locales, reportándose en la literatura incidencias que varían entre 0,44/100.000 personas-año a 7,3/100.000. Es aproximadamente tres veces más frecuente en hombres que en mujeres, siendo la edad más frecuente de inicio de la enfermedad entre los 15 y 40 años. La EA es una enfermedad infrecuente, discapacitante con un gran impacto en la productividad laboral y la calidad de vida de los pacientes.

Como primera línea de tratamiento, se utilizan los antiinflamatorios no esteroideos (AINES); y en aquellos pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a los mismos, se utilizan diferentes agentes biológicos o anti-janus quinasas (anti-JAK). Dentro de los agentes biológicos, se encuentra el adalimumab el cual es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana (IgG1) recombinante que se une con gran afinidad y especificidad al TNF, neutralizando su función biológica. Actualmente se encuentran aprobados para su utilización en el país el adalimumab de referencia y tres biosimilares.

Los costos directos del manejo de la enfermedad han aumentado en los últimos años, a expensas sobre todo de la instauración de los tratamientos con agentes biológicos y anti-JAK. A su vez, los costos indirectos secundarios a la discapacidad que acarrea la EA cuando esta no es controlada adecuadamente implican un fuerte impacto económico y en la calidad de vida de los pacientes, siendo una gran problemática de salud pública a abordar, especialmente para los países en vías de desarrollo.

# INTRODUCCIÓN

La EA es una forma crónica de artritis de origen desconocido que forma parte del grupo de las espondiloartritis. Este último comprende un conjunto de enfermedades inflamatorias que se caracterizan por el compromiso de las articulaciones sacroilíacas y de la columna.<sup>1</sup> En la EA predomina el compromiso de la columna o axial, existiendo un cierto grado de daño estructural visible en la radiografía simple (a diferencia de la espondiloartritis axial no radiológica en la cual no se observa compromiso en la radiografía simple), y con frecuencia progresa hacia anquilosis de las articulaciones afectadas. A su vez, hasta la mitad de los pacientes con EA presentan compromiso articular periférico, principalmente de grandes articulaciones como caderas y rodillas. Puede acompañarse de manifestaciones extra articulares, como la uveítis, o de enfermedades asociadas, como la enfermedad inflamatoria intestinal. Es una enfermedad discapacitante con un gran impacto en la productividad laboral y la calidad de vida de los pacientes; acarreando un aumento en los costos directos e indirectos tanto para el paciente, como para la sociedad.<sup>1</sup>

Varios estudios informaron la relevancia del HLA-B27 como marcador genético que predispone al desarrollo de la enfermedad y sugiere agregación familiar, aunque la relación entre dicho gen y el desarrollo de la enfermedad sigue sin estar del todo clara.<sup>2</sup> La prevalencia de EA se ha estimado entre el 0,1% y el 0,8%, siendo casi tres veces más frecuente en hombres que en mujeres.<sup>3,4,5</sup> Aproximadamente el 80% de los pacientes desarrollan los primeros síntomas a una edad menor de 30 años, y menos del 5% de los pacientes los presentan a más de 45 años, siendo la edad más frecuente de inicio de la enfermedad entre los 15 y 40 años.<sup>5</sup>

Para evaluar la eficacia de los tratamientos en los ensayos clínicos, se consideran válidas diferentes escalas, como la respuesta ASAS (su sigla del inglés *Assessment in ankylosing spondylitis International Working Group*, anexo 1) y el BASDAI (su sigla del inglés *Bath ankylosing spondylitis Disease Activity Index*, anexo 2).<sup>4</sup> Los criterios de respuesta ASAS, comprenden los siguientes dominios: evaluación global del paciente, dolor de espalda, función e inflamación.<sup>4</sup> Por otro lado, el BASDAI consta de seis preguntas que miden la gravedad de la fatiga, el dolor espinal, el dolor articular periférico, la sensibilidad y la rigidez en una escala análogo visual (VAS, del 1–10), una mejoría mayor al 50% en el BASDAI se considera clínicamente relevante.<sup>4</sup>

Como primera línea de tratamiento, se utilizan los AINES; evaluándose la respuesta a dos ciclos reglados, a dosis máximas, y consecutivos de dos AINES diferentes, de una duración de dos semanas cada uno de ellos.<sup>6,7</sup> En aquellos pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a los AINES, se utilizan diferentes agentes biológicos o anti-JAK.<sup>6</sup>

Este documento pretende evaluar la eficacia y seguridad del adalimumab, un agente biológico de la familia de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), en pacientes con EA y respuesta inadecuada al tratamiento convencional (AINES), así como las instancias regulatorias y de cobertura en otros países, junto a un análisis de impacto económico potencial en el contexto del sistema de salud argentino.

## INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Citera y col. publicaron en 2021 una revisión narrativa que tuvo como objetivo relevar datos de prevalencia, así como de las características demográficas y clínicas de los pacientes con espondiloartritis en Latinoamérica.<sup>3</sup> Se incluyeron 41 estudios, 11 de los cuales



(provenientes de México, Colombia, Cuba y Venezuela) aportaron información de prevalencia, estimándose entre 0,02 al 0,8% para la EA.<sup>3</sup>

No se encontraron estudios locales que informen la incidencia de la enfermedad. Stolwijk y col. publicaron en 2015 una revisión de la literatura, en la cual se reporta una incidencia que varía entre 0,44/100.000 personas-año en Islandia a 7,3 /100.000 en EE. UU. y el norte de Noruega.<sup>8</sup>

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana (IgG1) recombinante que se une con gran afinidad y especificidad al TNF, neutralizando la función biológica de éste mediante el bloqueo de su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular, y que fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicine Agency*) y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) para EA, así como para otras indicaciones entre las que se encuentran la uveítis, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.<sup>9, 10, 11</sup>

La expiración de la patente de adalimumab permitió el desarrollo y la introducción de sus biosimilares. Entendiéndose como biosimilar a un producto muy similar que no tiene diferencias clínicamente significativas de seguridad y eficacia a un producto de referencia existente ya aprobado por las agencias regulatorias como FDA, EMA y ANMAT.

En el caso de los biosimilares de adalimumab, los estudios de fase III fueron realizados en artritis reumatoidea y, por extrapolación, aprobados por FDA, EMA y ANMAT para EA, contándose actualmente en Argentina, con tres biosimilares de adalimumab que cumplieron los estudios de fase pre- clínica y clínica que permitieron su aprobación por las tres agencias regulatorias mencionadas.<sup>15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23</sup>

# OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA.

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad, recomendaciones, políticas de cobertura y aspectos económicos de adalimumab para espondilitis anquilosante.

## PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿El adalimumab es más efectivo y seguro que los AINES para controlar la actividad de la enfermedad, mejorar la función física y calidad de vida de los pacientes con espondilitis anquilosante?
- ¿El adalimumab es más efectivo y seguro que otros agentes biológicos o anti-JAK para controlar la actividad de la enfermedad, mejorar la función física y calidad de vida de los pacientes con espondilitis anquilosante?

## PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Se debería financiar la cobertura de adalimumab en pacientes con espondilitis anquilosante?

# MÉTODOS

## BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se buscó en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, BRISA/REDETSA-, CRD (del inglés, *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), Cochrane; en “buscadores genéricos de internet” y sociedades científicas. En lo que respecta a agencias de ETS, se buscó en: Base de datos internacional para las ETS de INHATA (su sigla del inglés, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en agencias como NICE (del inglés, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del Reino Unido; PBAC (del inglés, *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) de Australia; CADTH (del inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de Canadá y CONITEC (del portugués, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*) de Brasil.

Se buscó en Pubmed hasta octubre del 2021 con la siguiente estrategia de búsqueda: (Ankylosing Spondy\*[tiab]) AND (Adalimumab[Mesh] OR Humira[tiab] OR Adalimumab[tiab] OR Adalimumab biosimilar [tiab])

## PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

El presente reporte de evidencia se basó en la pregunta PICO definida por los siguientes criterios:

<b>Población</b>	Espondilitis Anquilosante
<b>Intervención y comparadores</b>	Adalimumab <b>Comparadores</b> Tratamiento habitual de primera línea: antiinflamatorios no esteroideos. Tratamientos de segunda línea: Anti-TNF: etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab. Anti IL17: secukinumab, ixekizumab. Anti-JAK: upadacitinib.
<b>Puntos finales relevantes</b>	Eficacia: ASAS 20, ASAS 40, ASDAS baja actividad, ASDAS remisión, discapacidad, daño estructural. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño de estudios</b>	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales (solo si aplica), informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura

## CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizó la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia evaluada. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>

## ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Tomando la perspectiva del sistema de salud argentino, se llevó adelante un análisis de impacto presupuestario (AIP) con un horizonte temporal de tres años comparando dos escenarios, uno con y otro sin la inclusión de adalimumab, en dos formatos de precios: precio de venta al público (PVP) y precio de salida del laboratorio (PSL). Los resultados se expresaron en pesos argentinos (ARS), mostrando el impacto presupuestario anual y total a tres años, desde la perspectiva del presupuesto sanitario para el sistema de salud argentino. El modelo se desarrolló utilizando el programa Excel 2016. Los resultados se detallan en el apartado “Impacto presupuestario/Estimación de costos en Argentina”.

Se consideró la población total mayor a 18 años de Argentina para el año 2021, la prevalencia e incidencia reportadas en la literatura,<sup>3,8</sup> proporción de pacientes diagnosticados y tratados (adaptada por un Panel Delphi modificado provisto por uno de los productores de la tecnología). Los dos escenarios evaluados (uno con y otro sin adalimumab) incluyeron las fármacos aprobados y disponibles en nuestro país para el tratamiento de la EA: etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, secukinumab, ixekizumab, upadacitinib. Las tasas de mercado para el horizonte temporal de tres años, se basaron en estudios de mercado proporcionados por productores de la tecnología. Dado que la literatura relevada local e internacional reportan una media o mediana de persistencia de cada tratamiento mayor a tres años, se asumió que los pacientes mantienen el mismo tratamiento durante todo el período de tiempo considerado en el AIP.<sup>24,25</sup> Los PVP se obtuvieron de alfabeta (octubre 2021);<sup>26</sup> mientras que el PSL se consideró como el 57% del PVP. Los resultados se expresaron como costo incremental anual y costo por paciente en pesos argentinos (AR\$), y se pusieron en perspectiva con parámetros de presupuesto sanitario para el sistema de salud argentino. Finalmente, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, presupuesto sanitario estimado para innovación tecnológica y gasto en salud per cápita).

Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino actualizadas a Diciembre de 2022 (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (Enero 2021, <https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>).

La estimación de la reducción de precio propuesta, en caso que se acuerde la incorporación de la tecnología, se basa en que el gasto total de adquisición del fármaco para el tratamiento de la población objetivo no supere en umbral de alto impacto presupuestario. Se tomó el umbral de 0,016% del gasto total en salud sugerido en la nota técnica publicada en 2021 por el Banco Interamericano de Desarrollo (Pichón-Riviere y cols. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios

en América Latina, 2021. Disponible en: <https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/Aplicacion-de-la-evidencia-economica-en-la-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias-y-la-toma-de-decisiones-sobre-asignacion-de-recursos-sanitarios-en-America-Latina-siete-temas-clave-y-una-propuesta-preliminar-de-implementacion.pdf>.

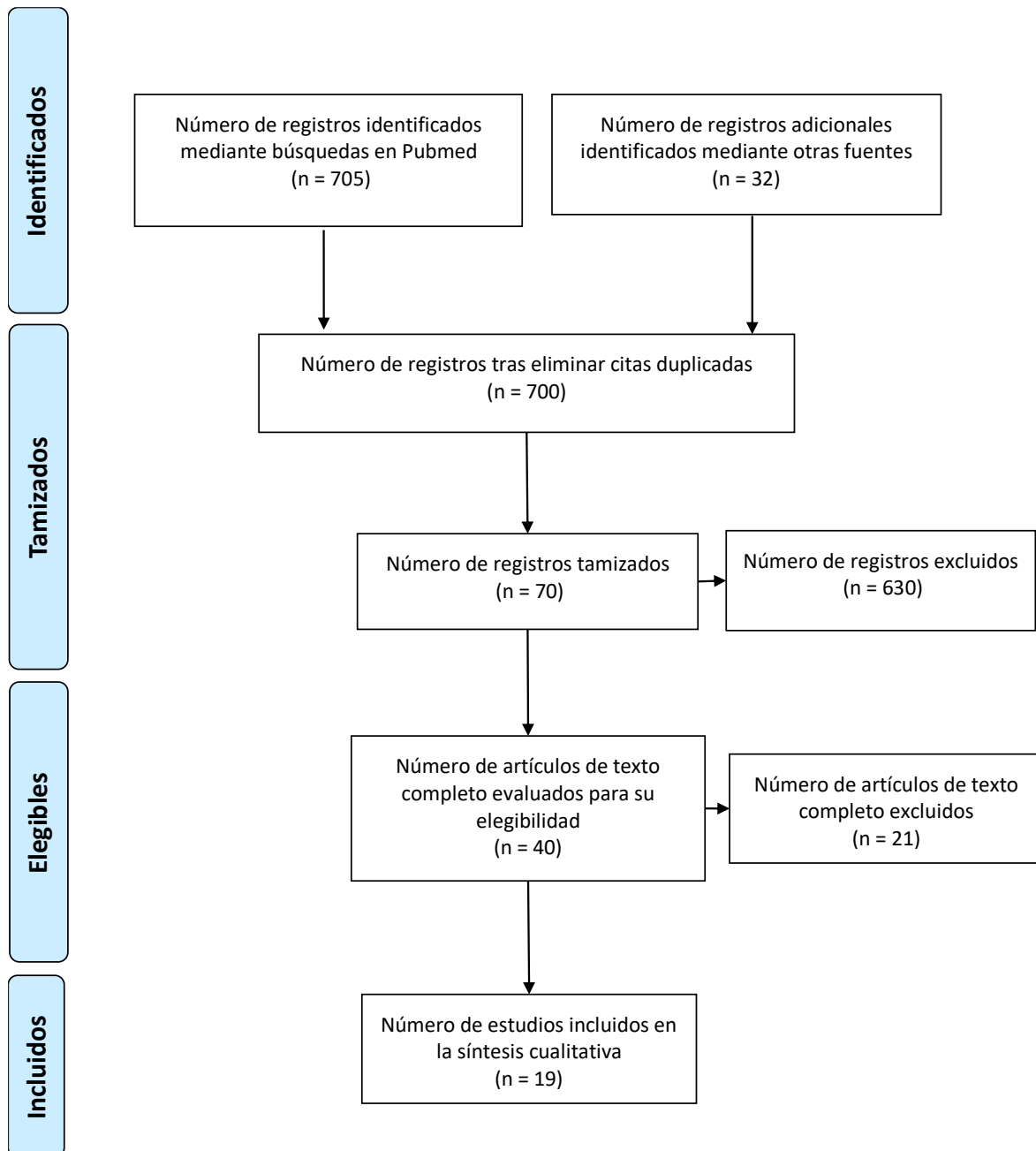
Para este umbral, al cambio oficial del Banco de la Nación (diciembre/2022), el umbral queda definido en ARS \$ 597.140.472,43. El gasto en salud fue definido como el 9,4% del PBI del año 2020 (¿Cuánto gasta Argentina en salud?; 2020. Disponible en: <https://economyygestiondelasalud.finance.blog/2020/01/31/cuanto-gasta-argentina-en-salud/>).

Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (ARS \$ 80.721,13. Equivalente al 9,4% PBI del 2020 proyectado al 2022 dividido por la población de dicho año) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (ARS \$ 336.991,46 - Septiembre 2021 Resolución 178/2021).

Para la definición de la población objetivo, se tomaron las participaciones de mercado de utilización de la tecnología promedio en tres años, expresadas en el análisis de impacto presupuestario; y para definir el costo total de adquisición del fármaco se tomó el promedio de los tres años para el tratamiento de la población objetivo. Ese monto se lo comparó con el umbral de alto impacto presupuestario y se estimó la reducción sobre el precio de venta al público (PVP) para que la cobertura del tratamiento de esa cantidad de personas no supere dicho umbral. De esta forma se busca que la incorporación de la tecnología sea asequible para todos los financiadores y que se eviten procesos de demanda judicial que son poco beneficiosos para los y las pacientes, de modo que la reducción de precio sugerida permitiría no poner en riesgo financiero a las instituciones que otorgan cobertura.

# RESULTADOS

Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



## EVIDENCIA CLÍNICA

### *En comparación con la terapia habitual*

Wang y col. publicaron en 2014 una RS con meta análisis, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de adalimumab de referencia en comparación con placebo (más tratamiento habitual, correspondiente a AINES) en pacientes con EA activa, medido a través de la respuesta ASA20, respuesta BASDAI 50, BASDAI y calidad de vida.<sup>5</sup> Se incluyeron ocho ECAs (n: 993), cuatro de los cuales (n: 855) reportaron la respuesta ASAS20 a la semana 12 ( $I^2$  32%), observándose un porcentaje significativamente mayor de pacientes que alcanzó dicha respuesta en el grupo adalimumab versus placebo (61% vs 27%. RR: 2,26; IC95%: 1,85-2,75). Cabe aclarar que para este desenlace, la población incluida en uno de los ECA (estudio ABILITY) correspondía a pacientes con espondiloartritis axial no radiológica, con un peso en el meta análisis del 27%, similar al peso del ECA pivotal en EA (estudio ATLAS); siendo la respuesta ASA20 en el ECA ABILITY (RR: 1,67; IC95%: 1,17-2,40) algo inferior que en el ECA ATLAS (RR: 2,83; IC95%: 1,92-4,18). Cuatro de los ECAs (n: 855) reportaron la respuesta BASDAI 50 a la semana 12 ( $I^2$ : 0%) siendo significativamente superior en la rama de adalimumab en comparación con placebo (45.3% vs 15,6%. RR 2,82; IC 95%: 2,14–3,71). Cuatro estudios (n: 787) reportaron la mejoría en el BASDAI a la semana 12 ( $I^2$ : 99%), observándose una mejoría estadísticamente significativa a favor de adalimumab [diferencia de medias estandarizada (DME) -2,79; IC 95%: -0,03 a -5,55]; así como en la semana 24 (DME: -6.32; IC 5%: -0.06 a -12.58). Tres estudios reportaron los resultados del SF-36 PCS (su sigla en inglés *Physical Component Summary*), dos informaron el SF-36 MCS (su sigla en inglés *Mental Component Summary*) en la semana 12 y dos informaron el ASQoL (su sigla en inglés *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) en la semana 24. Los resultados del meta análisis mostraron que la diferencia en el SF-36 MCS y ASQoL fueron estadísticamente significativas en favor de adalimumab (DME 0,39; IC 95%: 0,23 a 0,56; DME: -6,92, IC 95%: -6.09 a -7,75, respectivamente). Los resultados de eventos adversos graves, infección y suspensión del fármaco fueron similares entre los dos grupos; mientras que, las reacciones en el sitio de inyección fueron significativamente mayores en el grupo de adalimumab en comparación con placebo (RR: 4,88; IC95%: 1,97–12,09). Posteriormente se generó una formulación con cambios en los excipientes y menor volumen de adalimumab que fue comparada con la formulación previa, en dos estudios de igual diseño, fase II, aleatorizados, simple ciego, cruzados en pacientes con artritis reumatoidea, observándose que la nueva formulación fue bien tolerada y se asoció con menos dolor en el sitio de inyección.<sup>27</sup>

### *En comparación con otras drogas de segunda línea*

Deodhar y col. publicaron en el 2020 una RS con meta análisis en red que tuvo como objetivo evaluar la eficacia relativa de los tratamientos disponibles y de las drogas en investigación para la EA, medida a través de la respuesta ASAS20, la mejoría en el BASDAI y en los valores de proteína C reactiva (PCR).<sup>28</sup> Se incluyeron 30 ECAs (n: 6711), los cuales incluyeron pacientes con EA activa (BASDAI basal entre 4,4 a 7,6). El riesgo de sesgo en general fue bajo. Dentro de las drogas aprobadas para su uso en Argentina en EA, se incluyeron en el meta análisis los ECAs de los anti TNF (adalimumab, infliximab, etanercept, golimumab, certolizumab) y de los anti IL-17 (secukinumab e ixekizumab). Respecto a las mismas, considerando las dosis aprobadas para EA, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones indirectas respecto a la respuesta ASAS20, BASFI, ni en la mejoría en el valor de PCR.

Van der Heijde y col. publicaron en 2018 un ECA (COAST-V) que evaluó la eficacia de ixekizumab en pacientes con EA vírgenes de tratamiento con agentes biológicos, en el que

se incluyó una rama de referencia activa con adalimumab para la comparación con placebo con el propósito de proporcionar un contexto adicional para la interpretación de los resultados.<sup>29</sup> El ECA incluyó 341 pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a los AINES, que fueron aleatorizados (1:1:1:1) a recibir 80 mg de ixekizumab subcutáneo cada dos o cada cuatro semanas, 40 mg de adalimumab cada dos semanas (grupo de referencia activo), o placebo. En la semana 16, un mayor porcentaje de pacientes tratados con ixekizumab cada dos semanas alcanzó la respuesta ASAS40 en comparación con placebo (52% vs 18%), así como también el grupo de ixekizumab cada cuatro semanas en comparación con placebo (48% vs 18%) y el de adalimumab en comparación con placebo (36% versus 18%).

### *Resultados a largo plazo*

Van der Heijde y col. publicaron en 2009 un estudio observacional, de extensión y etiqueta abierta, para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de adalimumab en pacientes con EA que participaron en el ECA inicial, controlado con placebo.<sup>30</sup> En el ECA los pacientes recibieron adalimumab 40 mg subcutáneo en semanas alternas o placebo, durante 24 semanas. En la semana 24, los pacientes de la rama placebo comenzaron a recibir adalimumab. A los 2 años de seguimiento, 255 (82 %) de los 311 pacientes que participaron del ECA continuaron recibiendo tratamiento con adalimumab. La respuesta a adalimumab fue consistente con la del ECA, observándose respuesta ASAS20 en el 64,5% de los pacientes, ASAS40 en el 50,6% y remisión parcial definida por ASAS en el 33,5% de los pacientes, a los 2 años de seguimiento.

Van der Heide y col. publicaron en el 2015 la extensión a cinco años del ECA mencionado previamente, que tuvo como objetivo reportar los resultados de la mejoría de la movilidad espinal, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).<sup>31</sup> También se evaluó la actividad de la enfermedad (principalmente mediante el BASDAI). Ciento veinticinco de los 208 pacientes originalmente aleatorizados a adalimumab recibieron tratamiento durante cinco años. La movilidad espinal se evaluó mediante en 125 de los 208 pacientes originalmente asignados al azar a adalimumab recibieron tratamiento durante 5 años. BASMIIin (su sigla en inglés *lineal Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) es una escala compuesta (puntuación total de 0 a 10) según una evaluación lineal de cinco medidas clínicas: rotación cervical (en grados), flexión lumbar anterior, flexión lateral lumbar, distancia intermaleolar y distancia del trago a la pared (todas estas últimas medidas en centímetros); una puntuación más alta de esta escala indica una peor movilidad espinal. La función física se evaluó mediante el BASFI (su sigla en inglés *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*. Anexo 1) y la puntuación del componente físico del SF-36. La CVRS se evaluó mediante la escala ASQoL y el SF-36 PCS. Una disminución mayor o igual a 1,8 puntos en el ASQoL o un aumento mayor o igual a 3 puntos en el SF-36 PCS, se han identificado previamente como la diferencia mínima importante (DMI). Como resultado se observó una mejoría significativa de la puntuación del BASMIIin [basal: 4,3 (1,7) vs 3,7 (1,7) a los 5 años], BASDAI (6,3 a 2,2) y del BASFI (5,4 a 2,1) a los cinco años. La proporción de pacientes que alcanzó una DMI para el SF-36 PCS aumentó del 68% de los pacientes en la semana 12 a 78,7% en el quinto año; mientras que la proporción de pacientes que alcanzaron la DMI para el ASQoL aumentó del 67,2% de los pacientes en la semana 12 al 84,8% en el quinto año.

### *Cambios en resonancia magnética*

Huang y col. publicaron en 2020 una RS con meta análisis que tuvo como objetivo evaluar el impacto de los anti-TNF en la inflamación detectada por resonancia magnética en la espondiloartritis axial, utilizando la puntuación SPARCC (su sigla en inglés *Spondyloarthritis Research Consortium Canada*) para articulaciones sacroilíacas (puntaje de 0 al 72, a mayor puntaje mayor compromiso) y el SPARCC para columna vertebral



(puntaje de 0 a 108, a mayor puntaje mayor compromiso).<sup>32</sup> Se incluyeron 11 ECAs, dos de los cuales correspondían a pacientes con EA (n: 128) y en ambos la intervención fue adalimumab (versus placebo), el seguimiento fue de 24 semanas en uno de los ECA (SPARCC basal de articulaciones sacroilíacas:  $10,1 \pm 9,5$ ; SPARCC basal de columna:  $17,0 \pm 12,2$ ) y en el otro de 52 semanas (SPARCC basal de sacroilíacas :  $5,7 \pm 9,0$  . SPARCC basal de columna vertebral:  $16,0 \pm 15,6$ ). En el meta análisis de estos dos ECAs se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría del índice de SPARCC de articulaciones sacroilíacas (diferencia de medias: 2,55. IC 95%: 1,68- 3,41) y del índice SPARCC de columna vertebral (diferencia de medias: 7,18. IC 95%: 3,92-10,44). Sin embargo, cabe aclarar, que uno de los estudios mostró un aumento en los depósitos grasos en la resonancia, lo cual es indicativo de cronicidad.

# CALIDAD DE LA EVIDENCIA

## Adalimumab comparado con terapia habitual para Espondilitis Anquilosante

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Adalimumab	terapia habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Actividad de la enfermedad (seguimiento: 12 semanas; evaluado con: ASAS 20)

4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	325/534 (60.9%)	86/321 (26.8%)	RR 2.27 (1.85 a 2.75)	340 más por 1,000 (de 228 más a 469 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	----------------	-----------------------	--	--------------	------------

Actividad de la enfermedad (seguimiento: 12 semanas; evaluado con : BASDAI 50)

4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	242/534 (45.3%)	50/321 (15.6%)	RR 2.90 (2.14 a 3.71)	296 más por 1,000 (de 178 más a 422 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	----------------	-----------------------	--	--------------	------------

Actividad de la enfermedad (seguimiento: 12 semanas; evaluado con: BASDAI)

4	ensayos aleatorios	No es serio	Es serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	501	286	-	-2.79 (-0.03 a -5.55)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-----------------------	-------------	--------------------	---------	-----	-----	---	-----------------------	--------------	------------

- Existía inconsistencia clínicamente significativa entre los estudios
- El intervalo de confianza incluye la posibilidad de aumento o disminución de la actividad de la enfermedad

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Adalimumab	terapia habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Calidad de vida (seguimiento: 12 semanas; evaluado con: SF-36 MCS)

2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Es serio <sup>a</sup>	ninguno			-	SMD 0.39 (0.23 más alto. a 0.56 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-----------------------	---------	--	--	---	--	------------------	------------

Calidad de vida (seguimiento: 24 semanas; evaluado con : ASQoL)

2	ensayos aleatorios	No es serio	no es serio	no es serio	Es serio <sup>a</sup>	ninguno			-	SMD - 6.92 (6.09 menor a 7.75 menor )	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-----------------------	---------	--	--	---	---------------------------------------	------------------	------------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

- a. El intervalo de confianza incluye la posibilidad de cambio no significativo de la calidad de vida

#### Eventos adversos (Infecciones)

8	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	119/528 (22.5%)	63/316 (19.9%)	RR 1.22 (0.98 a 1.60)	44 más por 1,000 (de 4 menos a 120 más )	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	----------------	-----------------------	--	--------------	------------

CI: Intervalo de confianza. RR: Razón de riesgo

#### *Adalimumab comparado con otros agentes biológicos para Espondilitis Anquilosante*

La evidencia aportada por el meta análisis en red publicado por Deodhar y col. se considera de baja calidad al provenir de comparaciones indirectas. El ECA para evaluar la eficacia de ixekizumab publicado por Van der Heide y col. en 2018, utiliza la rama de adalimumab solo como un grupo de referencia activo, por lo cual se considera evidencia de muy baja calidad de evidencia para la comparación de adalimumab con otros agentes biológicos. Este estudio no incluyó el Anti-JAK, upadacitinib.

## Resultados de adalimumab a largo plazo

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Adalimumab	-	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Resultados a largo plazo (seguimiento: 2 años ; evaluado con : ASAS 20)

1	Estudios observacionales	Serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	200/310 (64.5%)	-	-	-	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	---	---	---	------------------	------------

Resultados a largo plazo (seguimiento: 2 años ; evaluado con : ASAS 40)

1	Estudios observacionales	Serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	157/310 (50.6%)	-	-	-	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	---	---	---	------------------	------------

Resultados a largo plazo (seguimiento: 2 años ; evaluado con : ASDAS remisión parcial)

1	Estudios observacionales	Serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	104/310 (33.5%)	-	-	-	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	---	---	---	------------------	------------

Resultados a largo plazo (5 años) (evaluado con : BASMIlin)

1	Estudios observacionales	Serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	125	-	-	-	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----	---	---	---	------------------	------------

Resultados a largo plazo (5 años) (evaluado con : Diferencia mínima importante SF-36 PCS)

1	estudios observacionales	Serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	96/122 (78.7%)	-	-	-	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	---	---	---	------------------	------------

Resultados a largo plazo (seguimiento: 5 años ; evaluado con : ASQoL)

1	estudios observacionales	Serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	106/125 (84.8%)	-	-	-	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	---	---	---	------------------	------------

## Cambios en resonancia magnética

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Adalimumab	terapia habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

### Imágenes Resonancia Magnética (seguimiento: 24-52 semanas; evaluado con escala SPARCC columna vertebral)

2	ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	Serio <sup>c</sup>	Serio <sup>a</sup>	ninguno	64	64	-	MD 7.18 más alto. (3.92 más alto. a 10.44 más alto.)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja	Importante
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	----	----	---	--	-----------------	------------

### Resonancia Magnética (evaluado con : SPARCC sacroilíacas)

2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	Serio <sup>c</sup>	Serio <sup>b</sup>	ninguno	64	64	-	MD 2.55 más alto. (1.68 más alto. a 3.41 más alto.)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja	Importante
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	----	----	---	---	-----------------	------------

- El intervalo de confianza incluye a la diferencia mínima importante del score (SPARCC spine MID: 5)
- El intervalo de confianza incluye a la diferencia mínima importante del score (SPARCC SIJ MID: 2,5)
- Se desconoce si los cambios en el SPARCC score se correlacionan con cambios significativos en los dominios que miden calidad de vida o dolor de las escalas clínicas en pacientes que reciben adalimumab

## EVIDENCIA ECONÓMICA

Corbett y col. publicaron en 2016 una RS, que tuvo como objetivo determinar la eficacia clínica, la seguridad y la costo-efectividad en el contexto del sistema de salud nacional del Reino Unido de adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab, para el tratamiento de la EA o la espondiloartritis axial no radiológica, activas.<sup>4</sup> Los umbrales de costo-efectividad considerados fueron de £ (libras esterlinas) 20.000 y £ 30.000. Respecto a la EA, se identificaron un total de seis estudios que informaron sobre la costo-efectividad de los anti-TNF. Se encontraron diferencias entre los resultados de las evaluaciones financiadas por la industria farmacéutica y los resultados informados en una evaluación independiente. Si bien todos los modelos revisados utilizaron la respuesta medida por BASDAI y/o BASFI (Anexo 1) para modelar cuantitativamente los costos a corto y largo plazo y los efectos en la CVRS, se encontraron variaciones en los supuestos empleados. Sin embargo, a pesar de las diferentes estructuras de modelos y supuestos aplicados, las razones de costo-efectividad incrementales (RCEI) reportadas para los anti-TNF versus la terapia habitual fueron consistentes entre los estudios. En el análisis de cada caso base, los ICER oscilaron entre £16,391 y £44,448 para los anti-TNF en comparación con la terapia habitual. En todos ellos, se encontró que infliximab tenía la RCEI más alta. Al excluir al infliximab, las RCEI oscilaron entre £16.391 y £ 21.972 para los otros anti-TNF, encontrándose por debajo de los umbrales considerados.

Betts y col. publicaron en 2016 una RS con meta análisis (15 ECAS, n: 3094) que tuvo como objetivos evaluar la eficacia a través de la respuesta ASAS20 y ASAS40, y el costo incremental por paciente respondedor, desde la perspectiva del pagador de Estados Unidos, de los siguientes agentes biológicos: adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab y secukinumab.<sup>1</sup> Respecto a los costos, observó que el adalimumab tuvo el costo incremental más bajo por paciente respondedor para la respuesta ASAS20 en la semana 12: USD (dólares estadounidenses) 26,89 (IC95%: 21,72-37,32), seguido por infliximab a USD 28,18 (IC95%: 22,90-38,69), etanercept a USD28,20 (IC 95%: 22,48-38,63), golimumab a USD30,42 (IC 95%: \$ 22,55– \$ 49,51), secukinumab sin una dosis de carga a USD33,85 (IC 95%: 25,15– \$53,29), certolizumab pegol a USD 60,33 (IC 95%: 33,59–232,54) y secukinumab con una dosis de carga a USD 67,69 (IC 95%: 50,30–106,59). Respecto a la respuesta ASAS40 en la semana 12, el adalimumab tuvo el costo más bajo por paciente respondedor adicional a USD26,90 (IC95%: 19,48-41,70), seguido por infliximab a USD 32,51 (IC95%: 21,95-60,31), etanercept a USD 34,41 (IC95%: 20,87-76,44), secukinumab sin una dosis de carga a USD37,85 (IC95%: 24,27– 72,10), golimumab a USD 39,03 (IC 95%: 23,76– 83,57), certolizumab pegol a USD 64,05 (IC 95%: 31,83–227,02) y secukinumab con una dosis de carga a USD 75,70 (IC95%: 48,55-144,19).

## IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS

Se generó un modelo de análisis de impacto presupuestario (AIP) estableciendo una comparación entre los tratamientos disponibles actualmente en nuestro país. La información utilizada proviene de una búsqueda exhaustiva de la literatura y de información brindada por productores de la tecnología, ésta última fundada en la bibliografía y consultas a profesionales con un método Delphi modificado. Para la estimación de la población objetivo se utilizaron las proyecciones de INDEC para el 2021 y se asumieron invariables para todo el periodo de análisis.

Para la estimación de las cuotas de mercado para las subpoblaciones analizadas se utilizó el modelo provisto por uno de los productores de la tecnología, basado en un panel Delphi modificado, con modificaciones menores, acorde a la información brindada por otros productores de la tecnología.

Población	Fuente	%	2022	2023	2024
Población total Argentina	INDEC	100%	46234830,00	46654581	47067641
Población Argentina mayor a 18 años	INDEC	75,7%	34999766,31	35317518	35630204
<b>Población con EA</b>					
Prevalente	Citera y col., productor	0,11%	38499,74	38849,27	39193,22
Incidente	Stolwijk y col., productor	0,0015%	525,00	529,7628	534,4531
Pacientes Totales			39024,74	39379,03	39727,68
Ratio diagnóstico	Productor (Delphi modificado)	16,11%	6286,89	6343,96	6400,13
Ratio de tratamiento	Productor (Delphi modificado)	80%	5029,51	5075,17	5120,10
Porcentaje de pacientes naive de tratamiento con biológicos	Productor (Delphi modificado)	50%	<b>2514,75</b>	<b>2537,58</b>	<b>2560,05</b>

Luego de la revisión de la literatura, considerando que la sobrevida promedio o persistencia promedio de los tratamientos es mayor a tres años, se asumió que los pacientes persisten con el mismo tratamiento en el transcurso del horizonte temporal de los tres años considerados.<sup>24,25</sup>

Drogas	2022	2023	2024
Adalimumab	30,000%	27,000%	22,000%
Adalimumab biosimilar Amgen	4,000%	4,500%	5,000%
Adalimumab biosimilar Sandoz-Novartis	1,800%	2,000%	3,000%
adalimumab biosimilar Pfizer	1,200%	2,000%	3,000%
Etanercpet	16,000%	13,000%	10,000%
Etanercept biosimilar Sandoz-Novartis	1,500%	2,000%	3,000%
Etanercept biosimilar Gemabiotech	1,500%	2,000%	3,000%
Infliximab	2,500%	2,500%	2,500%
Infliximab biosimilar Amgen	0,500%	1,000%	1,000%
Infliximab biosimilar Gobbi	0,250%	0,500%	0,750%
Infliximab biosimilar Pfizer	0,250%	0,500%	0,750%
Golimumab SC	6,500%	6,500%	6,500%
Golimumab IV	2,000%	1,900%	1,900%
Certolizumab	13,000%	13,300%	13,300%
Secukinumab	16,400%	16,300%	16,300%
Isekizumab	0,500%	0,500%	0,500%
Upadacitinib	2,100%	4,500%	7,500%

Se planteó una tasa de mercado alternativa, sin adalimumab, para la cual se distribuyó proporcionalmente la tasa de uso de adalimumab entre el resto de las drogas consideradas.



Drogas	2022	2023	2024
Adalimumab	-	-	-
Adalimumab biosimilar Amgen	-	-	-
Adalimumab biosimilar Sandoz-Novartis	-	-	-
Adalimumab biosimilar Pfizer	-	-	-
Etanercept	25,397%	20,155%	14,925%
Etanercept biosimilar Sandoz-Novartis	2,381%	3,101%	4,478%
Etanercept biosimilar Gemabiotech	2,381%	3,101%	4,478%
Infliximab	3,968%	3,876%	3,731%
Infliximab biosimilar Amgen	0,794%	1,550%	1,493%
Infliximab biosimilar Gobbi	0,397%	0,775%	1,119%
Infliximab biosimilar Pfizer	0,397%	0,775%	1,119%
Golimumab SC	10,317%	10,078%	9,701%
Golimumab IV	3,175%	2,946%	2,836%
Certolizumab	20,635%	20,620%	19,851%
Secukinumab	26,032%	25,271%	24,328%
Isekizumab	0,794%	0,775%	0,746%
Upadacitinib	3,333%	6,977%	11,194%

Los costos unitarios de los medicamentos considerados fueron calculados tomando el precio de venta al público (PVP) publicados en las bases de datos de Alfabet.<sup>26</sup> También se calculó el precio de salida del laboratorio (PSL), siendo el 57% del PVP. No se consideró tasa de inflación ni de descuento. Cabe aclarar que no se consideraron los costos de administración de los medicamentos, ya que la mayoría de ellos se administra en forma subcutánea.

En la siguiente tabla se exponen los resultados del análisis de impacto presupuestario comparando un escenario con y otro sin adalimumab considerando el PVP.

Drogas	Presentación	PVP	Costo Anual PVP	Costo Anual PSL
Adalimumab referencia	40mg /0.4ml Env. x 2 Lap. Autoinyectores	\$182.509,24	\$ 2.190.110,88	\$ 1.248.363,20
Adalimumab biosimilar Amgen	40mg /0.8ml x 2 Autoinyectores	\$124.035,40	\$ 1.488.424,80	\$ 848.402,14
Adalimumab biosimilar Sandoz-Novartis	40mg /0.8ml Plumas precargada x 2	\$142.106,37	\$ 1.705.276,44	\$ 972.007,57
Adalimumab biosimilar Pfizer	40mg /0.8ml Lap. Prell x 2	\$150.319,00	\$ 1.803.828,00	\$ 1.028.181,96
Etanercept referencia	50mg Auto- inyector x 4	\$219.424,26	\$ 2.633.091,12	\$ 1.500.861,94
Etanercept biosimilar Sandoz-Novartis	50mg /1ml Est. x 4 Autoinyector	\$200.350,08	\$ 2.404.200,96	\$ 1.370.394,55
Etanercept biosimilar Gemabiotech	50 mg autoinyector x 4	\$204.588,44	\$ 2.455.061,28	\$ 1.399.384,93
Infliximab referencia	100 mg liof.f.a.x 1	\$114.825,85	\$ 2.755.820,40	\$ 1.570.817,63
Infliximab biosimilar Amgen	100 mg f.a.x 1	\$104.366,77	\$ 2.504.802,48	\$ 1.427.737,41
Infliximab biosimilar Gobbi	100 mg f.a.x 1	\$133.412,50	\$ 3.201.900,00	\$ 1.825.083,00
Infliximab biosimilar Pfizer	100 mg f.a.x 1	\$107.636,47	\$ 2.583.275,28	\$ 1.472.466,91
Golimumab sc	50 mg autoiny. x 1	\$234.541,54	\$ 2.814.498,48	\$ 1.604.264,13
Golimumab IV	vial 50 mg x1 x 4 ml	\$156.360,85	\$ 3.361.758,28	\$ 1.916.202,22
Certolizumab Pegol	jga.prell.x 2 x 1 ml	\$202.705,37	\$ 2.635.169,81	\$ 1.502.046,79
Secukinumab	150mg/1 ml autoinyec.x 1	\$111.967,79	\$ 1.679.516,85	\$ 957.324,60
Ixekizumab	80 mg/ml iny.x 1	\$218.004,04	\$ 2.834.052,52	\$ 1.615.409,94
Upadacitinib	comp.rec.lib.prol. x 30	\$185.168,74	\$ 2.222.024,88	\$ 1.266.554,18

Para el cálculo del costo anual de los medicamentos se consideraron las dosis de cada uno de ellos: Adalimumab (referencia y biosimilares): 40 mg cada dos semanas, subcutáneo. Etanercept (referencia y biosimilares): 50 mg por semana, subcutáneo. Infliximab (referencia y biosimilares): 5 mg/kg semana 0, semana 2, semana 6, y luego cada 8 semanas. A los fines de este análisis se consideró un peso promedio de 60 kg.

Golimumab: la dosis es de 50 mg/mes, subcutáneo. Golimumab IV: 2 mg/kg semana 0, semana 4, y luego cada 8 semanas. A los fines de este análisis se consideró un peso promedio de 60 kg. Certolizumab: 400 mg (dos autoinyectores de 200 mg) día 0, semana 2, semana 4, y luego cada cuatro semanas. Secukinumab: 150 mg subcutáneo en la semana 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego cada 4 semanas. Ixekizumab: 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) por vía subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg subcutáneo cada 4 semanas. Upadacitinib: 15 mg/ día vía oral.

Al considerar el **escenario de los pacientes que responden a la primera línea de tratamiento con AINES**, el costo anual se encuentra entre \$21.840 (diclofenac 75 mg cada 12 horas vía oral) y \$53.928 (etoricoxib, 90 mg/día vía oral). En general los pacientes que reciben AINES en forma crónica, reciben concomitantemente bloqueantes de la bomba de protones, siendo el costo anual promedio del omeprazol 20 mg/día vía oral, de \$18.000.

En la siguiente tabla se exponen los resultados del análisis de impacto presupuestario comparando un escenario con y otro sin adalimumab considerando el PVP.

	POBLACIÓN	COSTOS CON ADALIMUMAB	COSTOS SIN ADALIMUMAB	IMPACTO PRESUPUESTARIO
2022	930	\$ 5.753.758.465,12	\$ 6.063.707.728,68	-\$ 309.949.263,56
2023	893	\$ 5.723.740.684,32	\$ 6.033.743.438,11	-\$ 310.002.753,79
2024	830	\$ 5.682.878.940,59	\$ 5.998.987.816,86	-\$ 316.108.876,27
<b>Total</b>				<b>-\$ 936.060.893,61</b>

En la siguiente tabla se exponen los resultados del análisis de impacto presupuestario comparando un escenario con y otro sin adalimumab considerando el PSL.

	POBLACIÓN	COSTOS CON ADALIMUMAB	COSTOS SIN ADALIMUMAB	IMPACTO PRESUPUESTARIO
2022	930	\$ 3.279.642.325,12	\$ 3.456.313.405,35	-\$ 176.671.080,23
2023	893	\$ 3.262.532.190,06	\$ 3.439.233.759,72	-\$ 176.701.569,66
2024	830	\$ 3.239.240.996,14	\$ 3.419.423.055,61	-\$ 180.182.059,47
<b>Total</b>				<b>-\$ 533.554.709,36</b>

## RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

### *Evaluación de Tecnología Sanitaria*

Una ETS de NICE (por su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) publicada en 2017 acerca del tratamiento de las espondiloartritis, recomienda al adalimumab como una de las alternativas para el tratamiento de la EA activa severa y respuesta inadecuada o intolerancia a AINES.<sup>2</sup> Afirma que la elección del tratamiento debe hacerse después de evaluar entre el médico y el paciente las ventajas y desventajas de las opciones disponibles. Esto puede incluir la consideración de afecciones asociadas, como las manifestaciones extra articulares. Menciona que si más de un medicamento es adecuado, se debería elegir el menos costoso, teniendo en cuenta los costos de administración y la accesibilidad de los pacientes. A su vez, recomienda evaluar la respuesta a los anti-TNF a las 12 semanas después del inicio del tratamiento, y que el mismo solo debe continuarse si hay clara evidencia de buena respuesta.

Un documento del NICE publicado en 2016 respecto a los medicamentos biosimilares, afirma que los mismos tienen el potencial de ofrecer al NHS (su sigla en inglés *National Health Service*) considerables ahorros de costos y ampliar el acceso a medicamentos

innovadores, proporcionando así una mejor relación calidad-precio.<sup>33</sup> Menciona que el NHS está involucrado en numerosas actividades que han brindado un mayor acceso a los biosimilares para personas con afecciones graves, afirmando que las organizaciones deben desarrollar y acordar políticas locales para respaldar su introducción en forma segura y eficaz, teniendo en cuenta las reglamentaciones pertinentes, las orientaciones nacionales, los factores del paciente y el costo. A su vez, remarcan que debe asegurarse que todos los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares, se receten por su marca para que los productos no puedan sustituirse automáticamente en el momento de la dispensación, ya que la elección de si un paciente recibe un medicamento biológico biosimilar o de referencia depende del médico responsable de la atención de cada paciente.

Un informe de CADTH (su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de 2021, respecto al switching o intercambio de adalimumab de referencia a sus biosimilares, incluyó diez ECAs y cuatro estudios no aleatorizados en pacientes con artritis reumatoidea, psoriasis en placas, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal o hidradenitis supurativa, no encontrándose ningún impacto de significancia en la eficacia ni en la seguridad del fármaco.<sup>34</sup> A su vez, en un informe de CADTH de 2019, afirman que la decisión respecto a la intercambiabilidad queda en manos de cada provincia y territorio del país, de acuerdo con sus propias regulaciones.<sup>35</sup>

### *Guías de Práctica Clínica*

Las GPC del Colegio Americano de Reumatología de 2019 para el tratamiento de la EA y la espondiloartritis axial no radiológica, recomienda el tratamiento con agentes biológicos (anti-TNF, secukinumab o ixekizumab) en adultos con EA activa a pesar del tratamiento con AINES; siendo una recomendación condicional el tratamiento con anti-TNF por sobre el tratamiento con secukinumab o ixekizumab.<sup>6</sup> A su vez, en caso de respuesta inadecuada al tratamiento con un primer anti-TNF, recomiendan condicionalmente el tratamiento con secukinumab o ixekizumab sobre el tratamiento con un anti-TNF diferente en pacientes con falta de respuesta primaria (falta de mejoría clínicamente significativa luego de tres a seis meses de iniciado el tratamiento); mientras que, si el paciente presentó respuesta inadecuada secundaria (buena respuesta inicial con pérdida posterior de la respuesta), recomiendan condicionalmente el tratamiento con un anti-TNF diferente al inicial, por sobre otro agente biológico (muy bajo nivel de evidencia). En adultos con iritis recurrente o enfermedad inflamatoria intestinal, recomiendan condicionalmente el tratamiento con un anti-TNF del tipo anticuerpo monoclonal sobre el tratamiento con otros biológicos. Respecto a los biosimilares afirma que si bien la eficacia del anti-TNF de referencia y la de los biosimilares es comparable, y aunque cualquiera podría ser elegido para iniciar un nuevo curso de tratamiento, recomiendan basados en un muy bajo nivel de evidencia, continuar el tratamiento con el anti-TNF de referencia, en lugar del cambio automático a su biosimilar.

Las GCP ASAS/EULAR (su sigla en inglés *Assessment of Spondyloarthritis International Society/European League Against Rheumatism*) 2016 para la espondiloartritis axial, recomienda la terapia física y AINES como terapia habitual inicial.<sup>7</sup> Ante persistencia de la actividad de la enfermedad luego de dos ciclos de AINES en dosis máximas (dos semanas cada ciclo), recomienda tratamiento con agentes biológicos, siendo la práctica habitual comenzar con un anti-TNF, ante falla al mismo utilizar otro anti-TNF o un anti-IL17. A su vez, recomienda individualizar el tratamiento de los pacientes, considerando el compromiso axial, articular periférico y las manifestaciones extra articulares; así como también las comorbilidades y aspectos psicosociales.

La Sociedad Argentina de Reumatología (SAR), en su declaración sobre medicamentos de origen biológico de septiembre 2020, adhiere a las guías de la Organización Mundial de la

Salud que recomiendan la selección de medicamentos que cumplan con los requisitos de seguridad, eficacia, calidad y accesibilidad. En tal sentido se sugiere que de acuerdo a la evidencia disponible y a las características propias de cada paciente, los especialistas realicen la prescripción de medicamentos de origen biológico considerando esos parámetros.<sup>36</sup> La SAR refuerza el concepto de soberanía terapéutica, en donde el especialista tiene el derecho y la obligación de indicar los medicamentos que considere más adecuados para cada paciente, en donde la variable del precio debe considerarse una vez que se haya acreditado la seguridad, la eficacia y calidad de estos. En ese sentido se reivindica la libertad de prescripción y se alerta sobre los riesgos que se generarían a partir de una sustitución inconsulta del medicamento prescripto; para evitar situaciones de este tipo se sugiere que cualquier cambio propuesto a la indicación formulada, se haga efectiva tras la consulta y consenso, tanto con el médico tratante, como con el paciente.

#### *Políticas de Cobertura*

Los financiadores de salud públicos y privados de Europa y Estados Unidos relevados, prestan cobertura a este y otros fármacos biológicos para esta indicación, sin recomendar uno por sobre el otro. La mayoría de las políticas de cobertura de América Latina relevadas, cubren al adalimumab en EA y se encuentra en el Sistema Único de Recupero (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud de Argentina.

País/Institución	Año	EA activa y respuesta inadecuada a terapia habitual
Alemania/Der Gemeinsame Bundesausschuss	2021	NM específicamente para la indicación <sup>37</sup>
Australia/Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	2021	Sí <sup>38</sup>
Brasil/Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS	2017	Sí <sup>39</sup>
Canadá/ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	2007	Sí <sup>40</sup>
Argentina/Recupero SUR	2016	Sí <sup>41</sup>
Chile/Garantías Explícitas en Salud	2021	NM <sup>42</sup>
Colombia/Plan de Beneficios en Salud		NM
Escocia/Scottish Medicines Consortium	2006	Sí <sup>43</sup>
España/Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	2021	Sí <sup>44</sup>
Estados Unidos/Aetna	2021	Sí <sup>45</sup>
Francia/ Haute Autorité de Santé	2021	Sí <sup>46</sup>
Italia/Agenzia Italiana del Farmaco	2021	Sí <sup>47</sup>
Reino Unido/ National Institute for Health and Care Excellence	2016	Sí <sup>4</sup>
Uruguay/Fondo Nacional de Recursos	2018	Sí <sup>48</sup>

# APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todas los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

## PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (cuatro) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes)
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

Se envió el Formulario específico de participación a la Alianza Argentina de Pacientes (ALAPA) y publicó un Formulario web, pero no se obtuvieron respuestas. Finalmente, los representantes de la Mesa de pacientes participaron en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

## PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

A continuación, se describen los aportes recibidos mediante el formulario específico por parte de los dos expertos representantes de la SAR:

Respecto a los aspectos de la patología que afectan más la calidad de vida y que generan más incertidumbre o temor a los pacientes, afirmaron:



- La EA se caracteriza por compromiso radiográfico importante con fusión de las articulaciones sacroilíacas y anquilosis intervertebral.
- La actividad de la enfermedad contribuye a la progresión radiográfica, lo cual genera un importante deterioro de la capacidad funcional, con limitación de la movilidad axial y el consecuente deterioro de la calidad de vida.
- Los aspectos que generan más incertidumbre en los pacientes son el dolor que suele localizarse en la columna vertebral principalmente en la región lumbar, y si no se controla adecuadamente la actividad de la enfermedad, esto irremediablemente lleva a un importante deterioro en la calidad de vida.

Respecto a los beneficios que otorgaría la tecnología propuesta ante las necesidades de los pacientes y de su seguridad, afirmaron:

- El beneficio fundamental del tratamiento con adalimumab o sus biosimilares es el control de la actividad de la enfermedad y de esta manera reducir el dolor, detener la progresión del daño estructural, mejorar la capacidad funcional y la movilidad axial y optimizar la calidad de vida.
- El adalimumab es parte de un grupo de drogas que actúan antagonizando los efectos del Factor de Necrosis Tumoral alpha (TNF $\alpha$ ). Entre los anti-TNF disponibles hay cuatro agentes monoclonales (adalimumab -ADA-, infliximab -IFX-, golimumab -GML-y certolizumab -CZP-) y una proteína de fusión (etanercept -ETN-). Todos ellos han demostrado eficacia en controlar la actividad de la EA. Sin embargo, los agentes monoclonales han demostrado ser eficaces también para ciertas manifestaciones extra-músculo-esqueléticas de esta enfermedad como la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Con respecto a la seguridad, estos agentes aumentan el riesgo de infecciones, siendo las más comunes nasofaringitis e infecciones de las vías aéreas superiores, así también como infecciones oportunistas como la tuberculosis (TBC). Por este motivo es conveniente que nuestros pacientes reciban el plan de vacunación completo, sobre todo las vacunas: antigripal y anti-neumocócica (13 y 23 valente) y se les realice una reacción de Mantoux (PPD) como parte del monitoreo previo a iniciar el tratamiento con el fin de descartar TBC latente o activa. También es conveniente descartar infección crónica para el virus de hepatitis B ya que estos agentes pueden reactivar esta infección. Es de destacar, que estos medicamentos están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca grado III y IV y en pacientes con antecedentes o factores de riesgo de enfermedades desmielinizantes ya que pueden exacerbarlas. Raramente, pueden provocar alteraciones del laboratorio.

Respecto a la evidencia sobre los resultados del adalimumab en EA; así como, respecto a las guías de práctica clínica y la cobertura, afirmaron:

- La evidencia de la eficacia del adalimumab en el tratamiento de la EA es contundente, basada en ECAs Fase III, por lo cual esta tecnología no solamente está aprobada en nuestro país sino en el resto del mundo.
- Lamentablemente, hasta el momento no contamos con guías de práctica clínica en nuestro país sobre esta patología, pero las mismas están en desarrollo. Otras guías/recomendaciones de tratamiento internacionales como las de la liga europea contra el reumatismo (EULAR), las del colegio americano de reumatología (ACR) recomiendan el uso de adalimumab en la EA. Las recomendaciones para el uso de

estos agentes anti-TNF, requieren del fallo del tratamiento standard con al menos dos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) en el período de 4 semanas y presencia de una enfermedad activa reflejado por un valor de ASDAS  $\geq 2.1$  o un BASDAI  $\geq 4$  y/o la opinión positiva del reumatólogo. De primera elección se sugieren los agentes anti-TNF. Las cinco moléculas anti-TNF sirven para controlar tanto la enfermedad axial como periférica, mostraron eficacia y seguridad. Además de los anti-TNF, existen otros grupos de biológicos con otro mecanismo de acción que son antagonistas de la interleuquina 17 (IL-17), que mostraron su eficacia y seguridad en ECAs Fase III, actualmente en nuestro país dos de ellos están aprobados: el secukinumab y el ixekizumab.

Respecto a los costos afirmaron que si bien el costo de los agentes biológicos es alto, varios estudios hay mostrado su costo-efectividad, ya que su uso mejora sustancialmente otros costos directos (internación, cirugías, interconsultas con otras especialidades) como los costos indirectos (reduce la desocupación, mejora el ausentismo y presentismo, aumenta la productividad laboral) y mejora la alta morbi-mortalidad de estos pacientes.

Respecto a la incorporación de la tecnología, afirmaron que puede influir positivamente en la organización asistencial, ya que permitiría un mejor conocimiento de esta enfermedad que sin un tratamiento adecuada y librada a su evaluación natural lleva a un deterioro importante de la movilidad axial, debido al daño estructural (columna en caña de bambú, con importante cifosis y pérdida de la mirada horizontal), discapacidad funcional y empeoramiento de la calidad de vida de nuestros pacientes.

Comentario final de los expertos: esperamos que esta evaluación de tecnología sanitaria elaborada por la CONETEC pueda mejorar el acceso a este tipo de medicación a nuestros pacientes.

## **PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD**

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

El Ministerio de Salud de Nación no cuenta con un área específica sobre la patología.

## **PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA**

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica

B. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.

C. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.

Mediante gestiones coordinadas a través de la Dirección Médica de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe) se generó la participación de las exposiciones ante la Mesa Técnica para los representantes del laboratorio Abbvie (adalimumab de referencia), Amgen, Sandoz-Novartis y Pfizer (biosimilares de adalimumab) en relación a datos de evidencia clínica y aspectos económicos. Se solicitó a los expositores el envío de las presentaciones y material adicional para su distribución a los miembros de la Mesa Técnica, así como el contacto con el Grupo de Trabajo.

# CONCLUSIONES

No se encontraron estudios que comparen en forma directa al adalimumab con otros agentes biológicos en pacientes con espondilitis anquilosante activa a pesar de la terapia habitual (anti inflamatorios no esteroideos). Evidencia de alta calidad muestra que adalimumab, en pacientes con espondilitis anquilosante activa y respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia habitual, es superior al placebo más terapia habitual en el control de la actividad de la enfermedad, medida a través de escalas clínicas validadas. Los resultados del estudio de extensión abierto, a cinco años, son consistentes con los de los ensayos clínicos. Evidencia de baja calidad, proveniente de comparaciones indirectas, sugiere que adalimumab sería similar a otros agentes biológicos en esta indicación, a excepción del upadacitinib donde no se halló evidencia comparativa.

Las guías de práctica clínica consideran al adalimumab como una de las alternativas de tratamiento en esta población de pacientes y recomiendan considerar la presencia de manifestaciones extra articulares para la elección del tratamiento. Los financiadores de salud públicos y privados de Europa y Estados Unidos relevados, prestan cobertura a este y otros fármacos biológicos para esta indicación, sin recomendar uno por sobre otro. La mayoría de las políticas de cobertura de América Latina relevadas, cubren al adalimumab en espondilitis anquilosante y el mismo se encuentra en el Sistema Único de Recupero (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud de Argentina. Algunas guías y políticas de cobertura afirman que en caso de que más de un fármaco sea adecuado, deben contemplarse los costos en la selección. Los resultados del análisis de impacto presupuestario acumulado en los próximos tres años, bajo los supuestos asumidos, en pacientes con respuesta inadecuada a anti inflamatorios no esteroideos, muestran que la tecnología generaría ahorros.

## PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

### MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor. Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

En base la información evaluada, se recibieron las votaciones de los 11 representantes para la tecnología en la población evaluada. Los resultados de la comparativa se muestran a continuación:

ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR	Adalimumab para adultos con espondilitis anquilosante en comparación a tratamiento habitual (AINEs)	Adalimumab para adultos con espondilitis anquilosante en comparación a otros fármacos biológicos (anti TNF [adalimumab, infliximab, etanercept, golimumab, certolizumab] y los anti IL-17 [secukinumab e ixekizumab])
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ALTA	BAJA
MAGNITUD DEL BENEFICIO	MODERADO	INSIGNIFICANTE
MAGNITUD DEL RIESGO	MODERADO	INSIGNIFICANTE
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	GASTO MODERADO	AHORRO MODERADO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	FAVORECE PROBABLEMENTE COMPARADOR	FAVORECE PROBABLEMENTE INTERVENCIÓN
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	BAJA	BAJA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	FAVORECE PROBABLEMENTE LA EQUIDAD	SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	SIN IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	SIN IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

## Certeza de la evidencia

Utilizando la metodología GRADE, la Mesa Técnica clasificó la calidad evidencia global para adalimumab para adultos con espondilitis alquílosante en comparación a tratamiento habitual como ALTA. Mientras que fue clasificada como BAJA en comparación con otros fármacos biológicos.

La evidencia incluida proviene de ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlado con adalimumab para adultos con espondilitis alquílosante en comparación a tratamiento habitual.

## Magnitud del beneficio y riesgo

Para la comparación de adalimumab frente al tratamiento habitual en adultos con espondilitis anquilosante, y en base a la clasificación propuesta por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania, la Mesa Técnica clasificó la magnitud del beneficio global y los riesgos como de MODERADO. Mientras que en comparación de otros biológicos como INSIGNIFICANTE.

El cuerpo de la evidencia incluida reportó mejoras importantes respecto al estado basal para la actividad de la enfermedad medida a través de las escalas priorizadas y calidad de vida para adalimumab frente al tratamiento habitual en adultos con espondilitis anquilosante al mediano plazo. Adalimumab también mostró un aumento de las infecciones respecto al tratamiento habitual en la población evaluada. La evidencia indirecta relevada no muestra diferencias importantes entre los biológicos, a excepción del upadacitinib donde no se halló evidencia comparativa, para ninguno de los desenlaces estudiados.

## Impacto económico

Para evaluar el impacto económico, en base a las evaluaciones económicas relevadas y el análisis de impacto presupuestario de elaboración propia, la Mesa Técnica clasificó la certeza de la evaluación económica de BAJA conllevando a un GASTO MODERADO la incorporación adalimumab frente tratamiento habitual que FAVORECE PROBABLEMENTE AL COMPARADOR, y de AHORRO MODERADO frente a otros biológicos que FAVORECE PROBABLEMENTE A LA INTERVENCIÓN.

Para la comparación adalimumab frente al tratamiento habitual en adultos con espondilitis anquilosante, el ahorro fue clasificado como MODERADO debido solamente al menor precio de venta al público del adalimumab incluido en el análisis.

## Impacto en la equidad

La Mesa Técnica, a partir de la evidencia evaluada y las percepciones de cada representante en función de las características de este atributo, concluyó que la incorporación de adalimumab frente al tratamiento habitual en adultos con espondilitis anquilosante PROBABLEMENTE FAVORECE LA EQUIDAD. Mientras que para la comparación con otros biológicos se clasificó como SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD.

Según la evidencia presentada y los beneficios mostrados en los desenlaces priorizados, se infiere que la inclusión de adalimumab respecto al tratamiento habitual favorece a la población afectada y mejoraría la equidad. Sin embargo, este beneficio no se observaría frente a otros biológicos.

## Impacto en la salud pública

Teniendo en cuenta la metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de la Naciones Unidas (ONU) en 2015, y las políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina, probablemente estas tecnologías colaboren con alcanzar dichas metas. Sin embargo, el impacto en la salud pública se

clasificó como SIN IMPACTO. Un aspecto que se tuvo en cuenta para esta votación, son los beneficios clínicos sobre los desenlaces priorizados y la costo oportunidad negativa.

## MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función del número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final. Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la documentación aportada por el Grupo de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

### RECOMENDACIÓN:

Los adultos con espondilitis anquilosante disponen de varios tratamientos biológicos para la indicación y estadio de la enfermedad evaluado, según las recomendaciones relevadas. Actualmente adalimumab se puede recuperar por el Sistema Único de Reintegro de la Superintendencia de Servicios de Salud para Argentina. La evidencia incluida concluye que no existen diferencias clínicas importantes para los desenlaces evaluados, que fueron clasificada por la Mesa Técnica como insignificantes.

Es por estos motivos que la incorporación de la tecnología respecto a otros biológicos no tendría impacto sobre la equidad y la salud pública según la matriz de CONETEC. También, al precio de venta al público utilizado en esta evaluación, la inclusión de adalimumab impactaría en ahorros moderados. Sin embargo, se desconoce los precios de adquisición para distintos financiadores de Argentina.

Implementar esta tecnología, en el contexto de tener disponibles otros fármacos biológicos y al momento de la evaluación económica realizada para este informe, implicaría reducir el gasto sanitario según los umbrales de referencia considerados por la CONETEC:

- Se disminuiría 0,005% el gasto sanitario global (calculado como 0,016% del PBI del 2020) asumiendo que toda la población ya recibe el tratamiento completo para el abordaje de la patología.
- Esto sería equivalente a poder cubrir el gasto anual en salud de 2.203 personas adicionales, asumiéndolo en ARS 80.721, o bien cubrir 3 personas más ante el ahorro de usar la tecnología frente a las otras analizadas en el tratamiento de una sola persona.
- Su incorporación, en caso de representar ahorros para el sistema en su conjunto, representa la cobertura de 528 jubilaciones mínimas anuales calculadas en ARS 336.991,46 cada una de ellas.

En el marco actual, la CONETEC recomienda una COBERTURA CONDICIONAL para adalimumab como una opción de tratamiento junto con infliximab, etanercept, golimumab, certolizumab, secukinumab e ixekizumab, sujeta a la aplicación conjunta de los siguientes términos:

- Adultos con espondilitis anquilosante.
- Con intolerancia o que han respondido inadecuadamente a dos ciclos reglados y consecutivos de dos AINES diferentes, a dosis máximas, y de una duración de dos semanas cada uno de ellos.
- Para la elección de biológico a incluir, se recomienda seleccionar el de menor precio de adquisición según las particularidades mencionadas en las recomendaciones relevadas.
- Como criterio de mantenimiento se recomienda demostrar a los tres meses de iniciado el tratamiento de mejoras respecto al estado basal (medido a los seis meses previos al inicio del medicamento) en la actividad de la enfermedad alcanzando respuestas ASAS 20, o BASDAI 50, o una mejora en la calidad de vida a través de la disminución de mayor o igual de 1,8 puntos en el ASQoL, o un aumento mayor o igual a 3 puntos en el SF-36 MCS.
- El medicamento debería suspenderse en caso que no se cumpla alguno de los criterios mencionados, o ante la aparición de eventos adversos graves que lleven a interrumpir el tratamiento.
- Debe ser prescripto por un especialista en reumatología con experiencia en espondilitis anquilosante en centros de referencia en la patología.

## CONSULTA PÚBLICA

Se recibieron tres aportes a través de los Formularios web luego de la publicación del informe preliminar durante el periodo Consulta Pública, correspondientes a representantes de Abbie S.A., Novartis Argentina S.A. y la dirección médica de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales.

Los aportes recibidos fueron en el marco de las conclusiones del Marco de Valor principalmente para el impacto en la Salud Pública, y el cálculo de la reducción de PVP respecto al umbral utilizado. También, nos han notificado de un estudio próximo a obtener resultados para esta tecnología en la indicación evaluada.

El informe final fue publicado sin modificaciones respecto al informe preliminar para el marco de valor de la CONETEC.



# REFERENCIAS

1. Betts KA, Griffith J, Song Y, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther*. 2016;3(2):323-336. doi:10.1007/s40744-016-0038-y
2. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65/resources/spondyloarthritis-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-1837575441349>. Accessed January 26, 2021.
3. Citera G, Bautista-Molano W, Peláez-Ballestas I, et al. Prevalence, demographics, and clinical characteristics of Latin American patients with spondyloarthritis. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1). doi:10.1186/s42358-020-00161-5
4. Corbett M, Soares M, Jhuti G, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(9):333. doi:10.3310/hta20090
5. Wang H, Zuo D, Sun M, Hua Y, Cai Z. Randomized, placebo controlled and double-blind trials of efficacy and safety of adalimumab for treating ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(2):142-148. doi:10.1111/1756-185X.12245
6. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res*. 2019;71(10):1285-1299. doi:10.1002/acr.24025
7. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-991. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770
8. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):441-476. doi:10.1016/j.rdc.2012.09.003
9. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. HUMIRA. (FDA), Food and Drugs Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125057s417lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125057s417lbl.pdf). Accessed October 2021.
10. Humira, adalimumab. (EMA), European Medicine Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>. Accessed October 2021.
11. DI 2021-7718. (ANMAT) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología. [http://www.anmat.gob.ar/boletin\\_anmat/octubre\\_2021/Dispo\\_7718-21.pdf](http://www.anmat.gob.ar/boletin_anmat/octubre_2021/Dispo_7718-21.pdf). Accessed October 2021.
12. US FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic P. *Guid Ind*. 2015;(February).
13. EMA. Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals. Prepared jointly by the European Medicines Agency and the European Commission. *©European Med Agency*. 2019:1-40. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf).
14. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product-Guidance for Industry. *Fda*. 2019;(May):23.

- <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>  
<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
15. Amjevita approval letter. (FDA), Food and Drugs Administration.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/761024Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761024Orig1s000Approv.pdf). Accessed October 2021.
  16. Amgevita. (EMA), European Medicine Agency.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amgevita>. Accessed October 2021.
  17. DI 2019-8388. (ANMAT)Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología.  
[http://www.anmat.gob.ar/boletin\\_anmat/octubre\\_2019/Dispo\\_MSYDS\\_8388-19.pdf](http://www.anmat.gob.ar/boletin_anmat/octubre_2019/Dispo_MSYDS_8388-19.pdf). Published 2019. Accessed October 2021.
  18. Approval letter, Hyrimoz. (FDA), Food and Drugs Administration.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/761071Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761071Orig1s000Approv.pdf). Published 2018. Accessed October 2021.
  19. Hyrimoz. (EMA), European Medicine Agency.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hyrimoz>. Accessed October 2021.
  20. DI 2020-755. (ANMAT)Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología.  
[http://www.anmat.gob.ar/boletin\\_anmat/Febrero\\_2020/Dispo\\_0755-20.pdf](http://www.anmat.gob.ar/boletin_anmat/Febrero_2020/Dispo_0755-20.pdf). Accessed October 2021.
  21. Cover letter, Abrilada. (FDA), Food and Drugs Administration.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/761118Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761118Orig1s000Approv.pdf). Published 2019. Accessed October 2021.
  22. Amsparity. (EMA), European Medicine Agency.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amsparity>. Accessed October 2021.
  23. DI 2019-9482. (ANMAT) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología.  
[http://www.anmat.gob.ar/boletin\\_anmat/noviembre\\_2019/Dispo\\_MSYDS\\_9482-19.pdf](http://www.anmat.gob.ar/boletin_anmat/noviembre_2019/Dispo_MSYDS_9482-19.pdf). Accessed October 2021.
  24. Cavalieri M, Schneeberger E.E, Dal Pra F et al. Patrones de tratamiento con agentes biológicos, eficacia y sobrevida a largo plazo en pacientes con espondiloartritis axial. Impacto de los factores sociodemográficos en Latinoamérica. *Rev Arg Reum*. 2018;19(4):22-28.
  25. Bhushan V, Lester S, Briggs L, et al. Real-Life Retention Rates and Reasons for Switching of Biological DMARDs in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. *Front Med*. 2021;8(September):1-11. doi:10.3389/fmed.2021.708168
  26. <https://www.alfabeta.net/precio/>. Accessed October 2021.
  27. Nash P, Vanhoof J, Hall S, et al. Randomized Crossover Comparison of Injection Site Pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL Formulations of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2016;3(2):257-270. doi:10.1007/s40744-016-0041-3
  28. Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(8):2307-2315. doi:10.1007/s10067-020-04970-3
  29. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 ra. *Lancet*. 2018;392(10163):2441-2451. doi:10.1016/S0140-6736(18)31946-9

30. Van Der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: Long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):922-929. doi:10.1136/ard.2007.087270
31. Van Der Heijde D, Breban M, Halter D, et al. Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54(7):1210-1219. doi:10.1093/rheumatology/keu438
32. Huang Y, Chen Y, Liu T, Lin S, Yin G, Xie Q. Impact of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on MRI inflammation in axial spondyloarthritis assessed by Spondyloarthritis Research Consortium Canada score: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(12 December):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0244788
33. (NICE) National Institute for Health and Care Excellence. Biosimilar medicines Key therapeutic topic. *NICE Advice*. 2016;(February):1-9. <https://www.nice.org.uk/terms-and->. Accessed October 2021.
34. (CADTH) Agency for Drugs and Technologies in Health. Switching From Reference to Biosimilar Adalimumab for Patients With Various Inflammatory Conditions. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2021/RB1552 Biosimilar Switching of Adalimumab Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2021/RB1552%20Biosimilar%20Switching%20of%20Adalimumab%20Final.pdf).
35. (CADTH) Agency for Drugs and Technologies in Health . Biosimilar Drugs. [https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/biosimilar\\_drugs\\_professional\\_en.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/biosimilar_drugs_professional_en.pdf). Published 2019.
36. SAR Sociedad Argentina de Reumatología. COMUNICADO | Declaración de la SAR sobre medicamentos de origen biológico. [https://reumatologia.org.ar/noticias\\_detalle.php?Page=0&IdNoticia=1472](https://reumatologia.org.ar/noticias_detalle.php?Page=0&IdNoticia=1472). Accessed October 2021.
37. Ankilosing spondylithis. IQWIG. [https://www.iqwig.de/suche/#searchQuery=query=Ankylosing spondylitis&page=1&rows=10&sortBy=score&sortOrder=desc&facet.filter.language=de&facet.filter.content\\_type=all](https://www.iqwig.de/suche/#searchQuery=query=Ankylosing%20spondylitis&page=1&rows=10&sortBy=score&sortOrder=desc&facet.filter.language=de&facet.filter.content_type=all). Published 2021. Accessed October 2021.
38. Adalimumab. Committee, Australia/Pharmaceutical Benefits Advisory. <https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=ADALIMUMAB&analyse=false&search-type=medicines>. Accessed October 2021.
39. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espondilite Ancilosante. CONITEC. [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatório\\_PCDT\\_Espondilite\\_Ancilosante\\_\\_\\_276\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatório_PCDT_Espondilite_Ancilosante___276_2017.pdf). Accessed October 2021.
40. Adalimumab. (CADTH), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/adalimumab-1>. Accessed October 2021.
41. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 400/2016. Argentina. <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/nul>. Published 2016. Accessed October 2021.
42. Adalimumab. Garantías Explícitas en Salud. [http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html#:~:text=Las Garantías Explícitas en Salud %28GES%29%2C constituyen un,de espera para el otorgamiento de las prestaciones](http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html#:~:text=Las%20Garantías%20Explícitas%20en%20Salud%20GES%29%2C%20constituyen%20un%20de%20espera%20para%20el%20otorgamiento%20de%20las%20prestaciones). Accessed October 2021.
43. Adalimumab. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/adalimumab-humira-fullsubmission-30006/>. Accessed October 2021.
44. Adalimumab. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-chmp/2021-boletin-chmp/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-septiembre-2021/>. Accessed October 2021.
45. Adalimumab. Aetna. [https://www.aetna.com/cpb/medical/data/600\\_699/0655.html](https://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0655.html). Accessed October 2021.

46. Adalimumab. (HAS) Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18987\\_HUMIRA\\_RCH\\_pediatrique\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18987\\_EPI732.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18987_HUMIRA_RCH_pediatrique_PIC_EI_AvisDef_CT18987_EPI732.pdf). Accessed October 2021.
47. Adalimumab. Agenzia Italiana del Farmaco. 2021. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847510/M.B.\\_analisi\\_di\\_sicurezza\\_12.07.2019.pdf/478f6239-f349-97bb-1016-24d6ca31e3c7](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847510/M.B._analisi_di_sicurezza_12.07.2019.pdf/478f6239-f349-97bb-1016-24d6ca31e3c7). Accessed October 2021.
48. TRATAMIENTO DE ESPONDILOARTRITIS Terapias con biológicos Anti – Factor de Necrosis Tumoral. Fondo Nacional de Recursos. [http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n\\_trat\\_espondilo.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_espondilo.pdf). Published 2018. Accessed October 2021.

# ANEXO I

## Respuesta ASAS

DOMINIOS	
1	Función física medida por BASFI ( <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> )
2	Dolor espinal (EVA 0–100 mm)
3	Valoración general del paciente (EVA 0–100mm)
4	Inflamación: media de las preguntas 5–6 del BASDAI (intensidad y duración rigidez vertebral matutina)

- ASAS 20%:  $\geq 20\%$  y  $\geq 10$  mm EVA en al menos tres de cuatro de los dominios del ASAS, sin empeoramiento  $\geq 20\%$  y  $\geq 10$  mm EVA en el cuarto dominio restante.
- ASAS 40%:  $\geq 40\%$  y  $\geq 20$  mm EVA en al menos tres de cuatro de los dominios del ASAS, sin empeoramiento  $\geq 40\%$  y  $\geq 20$  mm EVA en el cuarto dominio restante.
- ASAS remisión parcial:  $< 20$  mm en EVA en cada uno de los cuatro dominios del ASAS.

## **BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*): Índice de actividad para EA.**

Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido usted en la ÚLTIMA SEMANA. Por favor, conteste haciendo una marca vertical en las líneas que aparecen debajo de las preguntas. Tenga en cuenta que mientras más a la izquierda quiere decir que se ha encontrado MEJOR y mientras más a la derecha significa que se ha encontrado PEOR.

Preguntas	
1	¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?
2	¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a la espondilitis anquilosante?
3	¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello, espalda y caderas)?
4	¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o presionarlas?
5	¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?
6	¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?

El cuestionario consta de seis preguntas referidas a los aspectos anteriormente indicados que se contestan sobre EVA de cero a diez. En la versión original del instrumento, la puntuación se obtiene considerando las dos preguntas referidas a rigidez como una sola (promedio de las puntuaciones de preguntas cinco y seis) y se calcula el promedio de las cinco puntuaciones parciales correspondientes a las cuatro primeras preguntas y al promedio de las dos preguntas sobre rigidez.

**BASFI:** capacidad funcional.

A continuación se le indican una serie de actividades. Por favor, marque el número que mejor describa su situación EN LA ÚLTIMA SEMANA (en escala de cero al diez donde cero es fácil y diez imposible).

ACTIVIDADES	
1	Ponerse los calcetines o medias sin la ayuda
2	Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda, inclinándose hacia adelante (doblando la cintura).
3	Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza, sin ayuda.
4	Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda.
5	Estar acostado sobre la espalda y levantarse del suelo sin ayuda.
6	Estar a pie firme sin apoyarse en nada durante 10 minutos y no tener molestias.
7	Subir 12 ó 15 escalones sin agarrarse al pasamanos ni usar bastón o muletas (poniendo un pie en cada escalón).
8	Mirarse un hombro girando sólo el cuello (sin girar el cuerpo).
9	Realizar actividades que supongan un esfuerzo físico como ejercicios de rehabilitación, trabajos de jardinería o deportes.
10	Realizar actividades que requieran dedicación plena durante todo el día (en casa o en el trabajo).

El puntaje final corresponde al promedio de todas las preguntas.

**ASDAS:** índice de actividad.

El paciente debe responder cada pregunta en una escala que va del cero (nada) al diez (muy severo).

Items	ASDAS
1	¿Cómo describe usted el nivel de dolor que ha sentido en el cuello, región lumbar, cadera o región de la ingle?
2	¿Cuánto diría usted que dura esa rigidez matutina desde que se levanta hasta que puede empezar sus cosas?
3	¿Cuán activa estuvo su espondilitis durante la última semana?
4	¿Cómo describiría el dolor o hinchazón que ha sentido en otras articulaciones o partes de su cuerpo, que no sean el cuello, región lumbar, cadera, o región de la ingle?
5	Eritrosedimentación (mm/H) o proteína C reactiva

Los puntos de corte son: <1,3 entre enfermedad inactiva y actividad moderada, <2,1 entre actividad moderada y elevada, >3,5 entre actividad elevada y muy elevada.