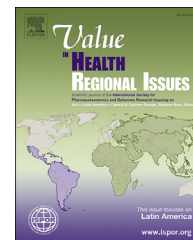


Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vhri

Economic Evaluation

Beneficio económico de los ensayos clínicos controlados patrocinados: El gasto evitable en medicamentos para el tratamiento de la artritis reumatoidea

Federico Liberman, MD ¹, Jorge Elgart, PhD ², Ingrid Strusberg, MD, PhD ^{1,3,*}¹Semiology. School of Medicine, University of Córdoba, Córdoba, Argentina; ²Health Economy Unit of Experimental and Applied Endocrinology Center CENEXA, University of La Plata-CONICET, La Plata, Argentina; ³Strusberg Medical Institute, Córdoba, Argentina

A B S T R A C T

Objectives: To estimate the following: (1) the avoidable cost of biologic (bDMARDs) and conventional synthetic Rheumatoid Arthritis (RA) modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) during controlled clinical trials (CCTs), their extension period, and for bDMARDs in post study drug programs; and (2) to evaluate the impact on health insurances. **Methods:** We analyzed 13 CCTs (233 patients) that evaluated bDMARDs. Avoidable cost was what the health insurance should have paid if the patient had not received the medication from the CCT sponsor and was estimated with a micro-costing approach (bottom-up method). Results were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) or percentages. Approved by the Ethics Committee. **Results:** Mean age was 50.62 SD 11.8 years, 84% were women, 72% (n = 166) had health insurance. The mean annual cost of bDMARDs was US\$ 30 567.40 while the cost for csDMARDs was US\$ 104.90 during the CCTs. The

mean annual cost in extension periods and post study drug programs for bDMARDs was US\$ 36 016.20 and for csDMARDs during the extension period was US\$ 81.70. The avoidable cost for public health insurances exceeded one million dollars per year. **Conclusion:** This work describes for the first time in Argentina the significant economic benefit that may represent for RA patients' health insurances the participation in CCTs with bDMARDs. It shows that during the execution of the CCT, its extension periods, or post study access programs, while medication provision is guaranteed, the economic burden imposed by the treatment of the RA is relieved.

Key words: controlled clinical trials, avoidable costs

© 2018 ISPOR–The professional society for health economics and outcomes research. Published by Elsevier Inc.

Introduction

Los ensayos clínicos controlados (ECCs) son indispensables para la evaluación de eficacia y seguridad de nuevos medicamentos. En muchos países, los pacientes que participan en ECCs dejan de generar gastos en medicamentos para la institución de cobertura de salud durante el tiempo que dura el ECC y su período de extensión, porque en su mayoría los mismos son patrocinados por empresas farmacéuticas. Además, existen programas posestudio en los cuales el patrocinador continúa proveyendo el medicamento en estudio sin costo, aún después de terminado el ECC.¹ A nivel internacional, distintos autores han estimado el potencial beneficio económico sobre el gasto en medicamentos de los ECCs patrocinados. En Italia, Grossi y col. desarrollaron un estudio centrándose en fármacos antineoplásicos y el impacto de su

dispensación gratuita en el Sistema Nacional de Salud.² Shen y col. analizaron los beneficios económicos de los ECCs patrocinados sobre el gasto farmacéutico durante 2008 en un hospital de Taiwán.³ En España, García Pavia se basó en el ahorro obtenido por la participación de pacientes con hipertensión arterial esencial en cuatro ECCs.⁴ En Argentina, los pacientes incluidos en ECCs no pueden tener ningún costo asociado a su participación en ECCs y no deben pagar por las drogas en estudio.⁵ Asimismo, el potencial beneficio económico para el participante y/o sus instituciones de cobertura de salud no ha sido estudiado previamente.

Por lo tanto, el objetivo general de este estudio es estimar el potencial ahorro económico generado por la realización de ECC con drogas biológicas (DMARb) y sintéticas convencionales (DMARsc) modificadoras del curso de la artritis reumatoidea (AR)

Conflict of interest: The authors have indicated that they have no conflicts of interest with regard to the content of this article.

* Address correspondence to: Ingrid Strusberg, MD, PhD, Av. E. Olmos 247 1st floor, Córdoba, Argentina.

Email: inistrus@institutostrusberg.com

2212-1099/\$36.00 - see front matter © 2018 ISPOR–The professional society for health economics and outcomes research. Published by Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.vhri.2018.10.007>

en una institución privada de Argentina. Los objetivos específicos son: a) Estimar el costo evitable en DMARb utilizados por pacientes con AR que participan de un ECC, su período de extensión y programa de acceso posestudio; b) Identificar el costo evitable en DMARsc por pacientes con AR que participan de un ECC y su período de extensión y c) Evaluar el impacto en las instituciones de cobertura de salud de afiliados que padecen AR y participan en un ECC.

Methods

Fue un estudio observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo, con análisis de datos de historias clínicas de participantes que recibieron DMARsc y DMARb destinados al tratamiento de la AR, en 13 ECC que se llevaron a cabo entre 2002 y 2016 en el Instituto Médico Strusberg en Córdoba, Argentina. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional y como tesina de grado por la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

Se conoce como ECC a todo proyecto de investigación que asigne personas en forma prospectiva a una intervención, con o sin su comparación concurrente o grupos controles, para estudiar la relación causa-efecto entre una intervención relacionada con salud y un resultado final o efecto en salud.⁶ Se seleccionaron aquellos ECCs en los que la medicación estudiada llegó a comercializarse, con el fin de poder estimar el costo del tratamiento con los valores reales del mercado argentino. Los ECCs se identificaron con el nombre abreviado escogido por cada patrocinador. El detalle del diseño y resultados de cada ECC no son parte de los objetivos de este trabajo y se encuentran disponibles en artículos previamente publicados.^{7–19} De cada historia clínica se obtuvieron los datos de la droga en investigación y comparador (DMARb y DMARsc), las dosis y la duración del tratamiento, así como otros datos relevantes para caracterizar la muestra.

Se evaluaron los ECCs patrocinados que habían sido financiados enteramente con fondos provenientes de empresas farmacéuticas y en los que el diseño fue abierto o, en caso de haber sido doble ciego, ya se contaba con la apertura del mismo. Se incluyeron todos los participantes que fueron tratados con droga activa en algún momento del estudio. A quienes fueron asignados inicialmente al grupo placebo, se los incorporó al análisis desde que efectivamente comenzaron a recibir droga, sea por la

posibilidad de “escape” por actividad de la AR, ingreso a una fase de extensión o a un programa de acceso posestudio.

Costo evitable se definió como el gasto que tendría que haber abonado el paciente/institución de cobertura de salud (financiador) si no se hubiera obtenido la dispensación gratuita de los medicamentos por parte del patrocinador del estudio. Para la estimación de costos se utilizó un enfoque de microcosteo, mediante metodología “bottom-up”. Esta metodología utiliza los costos unitarios de los servicios y recursos utilizados en el tratamiento, observados para cada paciente de la muestra analizada, para luego agregarlos y obtener una estimación del costo de tratamiento.^{20,21} Se utilizaron los valores de venta a diciembre 2016 obtenidos de la base de datos del sitio web Alfabet²² de forma tal de obtener una aproximación al costo del tratamiento que hubiera pagado cada paciente o institución de cobertura de salud de no haber participado en el estudio. Los costos se estimaron en pesos argentinos y se expresaron en dólares estadounidenses considerando el tipo de cambio a Diciembre 2016 (\$15,83 pesos Argentinos = US\$ 1).

Para el período comprendido por el ECC se tuvo en cuenta la dosis, la variación de dosis y el porcentaje de adherencia tanto para los DMARb como para DMARsc. Para el período de extensión se realizó el mismo proceso, con la diferencia que para los DMARsc se estableció la adherencia como 100% por considerarse que las diferencias encontradas fueron menores al 1%. Para el cálculo en el programa de acceso posestudio solo se tuvo en cuenta la dosis y adherencia de DMARb. No fueron considerados los DMARsc ya que estos últimos no eran provistos por los patrocinadores.

Los resultados se expresaron como media $\pm$ desvío estándar (DE) o porcentaje según correspondiera.

Results

Se revisaron 13 ECCs que involucraron 233 pacientes con AR, de los cuales se pudo extraer información completa de 229 historias clínicas (Tabla 1). La edad fue de $50,6 \pm 11,9$ años (Media $\pm$ DE), mayormente mujeres (84,3%, $n = 193$), y el 70,7% ($n = 162$) no era vulnerable al momento del ingreso al estudio. El 72,5% ($n = 166$) contaba con una institución de cobertura de salud, que mayormente eran de la Administración Provincial de Seguro de Salud de Córdoba (APROSS; 32%) y del Programa de Asistencia Médica Integral (PAMI; 28%; Fig 1).

Tabla 1 – Ensayos clínicos con DMARb en pacientes con artritis reumatoidea

Ensayo clínico	Fase	DMARb	n	Duración ECC en semanas	Duración fase de extensión	Duración acceso expandido
START ⁷	IV	Infliximab	43	66	No aplica	No aplica
AIM ⁸	III	Abatacept EV	20	52	4 años	6 meses
ATTEST ⁹	III	Abatacept EV	14	52	2 años	6 meses
RAPID ¹⁰	III	Certolizumab SC	15	50	4 años	1 año
GO BEFORE ¹¹	III	Golimumab SC	25	48	4 años	No aplica
GO FORWARD ¹²	III	Golimumab SC	5	52	4 años	No aplica
ML 19385 ¹³	IV	Rituximab	11	62	No aplica	No aplica
ALLOW ¹⁴	III	Abatacept SC	18	35	4 años	6 meses
ACQUIRE ¹⁵	III	Abatacept SC	22	23	4 años	6 meses
AMPLE ¹⁶	III	Abatacept SC	10	88	No aplica	No aplica
BREVACTA ¹⁷	III	Tocilizumab SC	12	88	No aplica	Sin límite
ENTRACTE ¹⁸	IV	Tocilizumab EV	30	164	No aplica	No aplica
TOZURA ¹⁹	III	Tocilizumab SC	8	52	No aplica	Sin límite

DMARb: Droga biológica modificadora del curso de la artritis reumatoidea. EV: endovenoso; SC: subcutáneo; n: cantidad de pacientes que recibieron DMARb; ECC: ensayo clínico controlado.

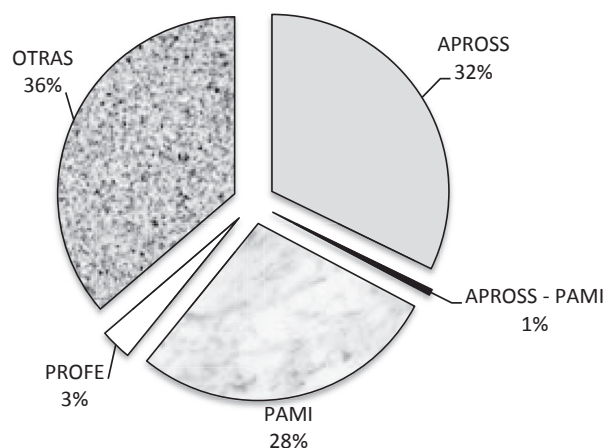


Figura 1 – Distribución de pacientes según institución de cobertura de salud (n=166). APROSS: Administración Provincial de Seguro de Salud. PAMI: Programa de Asistencia Médica Integral (Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados). PROFE: Programa Federal de Salud.

En la [tabla 2](#) se muestra el costo en dólares en DMARb y DMARsc durante la duración de cada ECC. Considerando el total de los 13 estudios, se estimó que el costo promedio anual por paciente del tratamiento con DMARb correspondió a un total de US\$ 30.567,40 mientras que para los DMARsc fue de US\$ 104,90.

Por otro lado, se identificó el costo total en el tratamiento de pacientes con AR que participaron en ECC en fase IV (estudios START, ML 19385 y ENTRACTE) en los que los medicamentos ya se encontraban en comercialización cuando se llevó a cabo el ECC. El ahorro total correspondió a US\$ 4.721.074,20 considerando los distintos valores de DMARb.

En la [tabla 3](#) se presenta el ahorro en términos de costo evitable en DMARb para el período de extensión y, cuando aplicaba, se agregó el programa pos estudio. El costo promedio anual por paciente se estimó en US\$ 36.016,20. Para el caso de las DMARsc, el costo promedio anual estimado por paciente correspondió a un total de US\$ 81,70 ([Tabla 4](#)).

El costo anual del tratamiento de pacientes con AR para la institución de cobertura de salud con la que el paciente contaba durante la realización del ECC se presenta en la [tabla 5](#). Los pacientes del estudio GO FORWARD¹² (n = 5) no contaban con cobertura de salud al momento de la finalización del estudio. El costo total anual evitado por las instituciones de cobertura de salud fue un poco más de US\$ 5 millones, correspondiente el 33% a APROSS y el 27% a PAMI.

Discussion

Los costos directos del tratamiento de la AR se han incrementado significativamente a partir de la autorización de cobertura de los DMARb. En un análisis hecho para Argentina en 2013, los costos directos en medicamentos oscilarían entre US\$ 70.427 y US\$ 85.986 para un período de 5 años, dependiendo del DMARb utilizado.²³ Por otro lado, mediante la utilización de un modelo de simulación económico, se ha demostrado que expandir el uso DMARb en pacientes con AR, enfermedad articular crónica y potencialmente invalidante, aumentaría los gastos en medicamentos, siendo este aumento compensado, al menos parcialmente, por los beneficios asociados al tratamiento.²⁴ Esto ha sobrecargado a las instituciones de cobertura de salud y dificulta el acceso a estos tratamientos a quienes carecen de ella, lo cual torna relevante identificar alternativas de financiamiento que mejoren el acceso y alivien la carga económica que impone el tratamiento de la AR con DMARb.²⁵

No encontramos trabajos disponibles en Argentina ni en el resto de Latinoamérica, que contemplen la realización de ECCs en AR como un potencial beneficio económico para los pacientes participantes y las instituciones de cobertura de salud. En Italia², Taiwán³ y España⁴ se desarrollaron investigaciones sobre esta temática. En todos ellos, los resultados demostraron que los ECC llevados a cabo en esos lugares ahorran a las instituciones de cobertura de salud considerables montos, además de los potenciales beneficios concretos sobre la salud de los participantes.

En Argentina, como en otros países de Latinoamérica, los patrocinadores deben solventar todo lo necesario para llevar a cabo un ECC, así como los eventos adversos que surjan del estudio. La disposición de ANMAT N° 6677/10⁵ y la Ley de Córdoba 9694/09²⁶ exigen la previsión de acceso luego del ECC, si aplica. Esto fue incluido en el

Tabla 2 – Costo en dólares en DMARb y DMARsc durante el ensayo clínico.

Protocolo	n	Duración ECC en semanas	Costo Total en DMARb ¹ (A)	Costo Total en DMARsc ¹ (B)	Costo DMARb Promedio por paciente (anual) ¹	Costo DMARsc Promedio por paciente (anual) ¹
START ⁷	41	66	1.425.059,8	5.228,1	27.384,7	100,5
AIM ⁸	20	52	394.089,9	1.505,6	19.704,5	75,3
ATTEST ⁹	14	52	394.080,9	1.599,3	28.148,6	114,2
RAPID ¹⁰	15	50	545.381,9	2.067,4	37.813,1	143,3
GO BEFORE ¹¹	25	48	1.067.861,3	1.458,3	46.274,0	63,2
GO FORWARD ¹²	5	52	237.302,5	339,8	47.460,5	68,0
ML 19385 ¹³	9	62	227.263,7	1.241,1	21.178,7	115,7
ALLOW ¹⁴	18	35	340.282,7	1.095,0	28.086,8	90,4
ACQUIRE ¹⁵	22	23	316.407,4	1.179,3	32.516,2	121,2
AMPLE ¹⁶	10	88	616.993,1	3.477,4	30.849,7	173,9
BREVACTA ¹⁷	12	88	288.876,2	1.465,1	14.225,0	72,1
ENTRACTE ¹⁸	30	164	3.068.750,7	9.434,7	32.434,0	99,7
TOZURA ¹⁹	8	52	250.400,1	1.012,4	31.300,0	126,5
Todos los ECC	229				30.567,4	104,9

DMARb: Droga biológica modificadora del curso de la artritis reumatoidea. DMARsc: Droga sintética convencional modificadora del curso de la artritis reumatoidea. ECC: Ensayo clínico controlado. Elaboración propia en base a: ¹ [Alfabeta.net](#) (Precio de Venta al Público) convertidos a dólares (15,83 pesos Argentinos = US\$ 1). Promedio: A+B. *Promedio ponderado por el número de pacientes de cada ECC.

Tabla 3 – Costo de DMARb utilizadas durante el período de extensión del ECC y/o programa posestudio.

Protocolo	n	Duración media (semanas) del período de extensión y/o acceso expandido	Costo en la droga de investigación	Promedio por paciente (anual)
			DMARb ¹	
AIM ⁸	20	190	2.006.275,9	27.454,3
ATTEST ⁹	14	123	905.895,0	27.355,7
RAPID ¹⁰	15	193	3.029.066,2	54.408,1
GO BEFORE ¹¹	25	200	5.364.025,6	55.785,9
GO FORWARD ¹²	5	167	786.064,6	48.952,5
ALLOW ¹⁴	18	236	2.428.577,6	29.728,4
ACQUIRE ¹⁵	22	227	2.728.578,3	28.411,3
BREVACTA ¹⁷	12	97	358.894,5	16.033,1
Todos los ECC	131			36.016,2

ECC: ensayo clínico controlado, DMARb: Droga biológica modificadora del curso de la artritis reumatoidea. Elaboración propia en base a:

¹ Alfabeto.net (Precio de Venta al Público) convertidos a dólares (15,83 pesos Argentinos = US\$ 1).

análisis de nuestro estudio ya que el paciente y su institución de cobertura de salud continúan sin gastar en los medicamentos DMARb ni en los DMARsc durante el período de extensión.

El presente análisis supone una posibilidad para conocer el impacto de la implementación de ECC en un determinado lugar con la posibilidad de evaluar un aspecto clave en el sistema de salud como lo es el costo evitable. El ahorro significativo en DMARb, en términos de costo promedio mensual y anual por paciente que participa de un ECC fue de una relevancia notable considerando que este costo hubiese sido cubierto por una institución de cobertura de salud ya que los pacientes seleccionados tenían indicación de iniciar DMARb. Esto también se podría interpretar como un ahorro potencial para el Estado en lo que respecta a los participantes que tenían obras sociales dependientes del mismo (APROSS en el caso de la provincia de Córdoba y PAMI para el sistema nacional).

Por otro lado, no es menor el caso de pacientes sin cobertura de salud para quienes los tratamientos a los que accedieron a través del ECC hubieran estado a su propio cargo, siempre y cuando existiera esa posibilidad económica del participante. De esta forma, es posible reconocer la repercusión social que genera este tipo de actividad, especialmente, en países en los que la salud

pública no garantiza el acceso a determinados tratamientos. En ambos casos, los resultados de nuestro estudio, en cuanto a su interpretación, son extrapolables a otros países de Latinoamérica donde, si bien el acceso a DMARb es muy variable de un país a otro e incluso por regiones en cada país, el costo del tratamiento con DMARb es aún muy alto para quien lo debe garantizar. Por ello, el desarrollo de ECCs debería verse como una oportunidad para reducir los costos que el mismo impone. Es interesante destacar cómo los centros de investigación clínica colaboran, de alguna forma, como efectores de un gasto evitable mientras ejercen un rol central en la generación de conocimiento; situación que las autoridades deberían considerar a fin de incentivar su existencia.

Es preciso resaltar que los resultados de este estudio se deben considerar teniendo en cuenta las siguientes limitaciones: i) no se calcularon otros costos evitables como los relacionados a la atención de pacientes participantes de ECC (por ej. consultas

Tabla 4 – Costo en dólares con DMARsc utilizadas en el período de extensión de ECC.

Protocolo	n	Duración media del período de extensión (semanas)	Costo en DMARsc ¹	Promedio por paciente (anual)
AIM ⁸	20	174	4.886,2	73,0
ATTEST ⁹	14	100	1.858,9	69,0
RAPID ¹⁰	15	184	4.291,6	80,9
GO BEFORE ¹¹	25	204	6.417,2	65,4
GO FORWARD ¹²	5	195	1.726,2	92,1
ALLOW ¹⁴	18	216	6.347,7	84,9
AQUIRE ¹⁵	21	208	8.968,8	106,8
Todos los ECC	118			81,7

DMARsc: Droga sintética convencional modificadora del curso de la artritis reumatoidea. ECC: Ensayo clínico controlado. Elaboración propia en base a: ¹ Alfabeto.net (Precio de Venta al Público) convertidos a dólares (15,83 pesos Argentinos = US\$ 1).

Tabla 5 – Costo anual en dólares de DMARb en pacientes con AR según institución de cobertura de salud

Protocolo	Institución de cobertura de salud		
	APROSS	PAMI	Otras
START ⁷	329.822,5	302.337,3	247.366,9
AIM ⁸	118.678,7	98.898,9	79.119,1
ATTEST ⁹	28.262,9	169.577,2	169.577,2
RAPID ¹⁰	278.023,1	139.011,6	370.697,5
GO BEFORE ¹¹	94.279,7	31.426,6	31.426,6
ML 19385 ¹³	0,0	85.177,4	85.177,4
ALLOW ¹⁴	197.240,4	84.531,6	169.063,2
ACQUIRE ¹⁵	97.912,1	163.186,8	359.011,1
AMPLE ¹⁶	62.047,1	31.023,5	124.094,1
BREVACTA ¹⁷	14.297,1	28.594,2	71.485,6
ENTRACTE ¹⁸	390.404,0	195.202,0	227.735,7
TOZURA ¹⁹	37.956,5	37.956,5	113.869,5
Total	1.648.924,0	1.366.923,6	2.048.623,7

DMARb: Droga biológica modificadora del curso de la artritis reumatoidea. ¹Elaboración propia en base a: Alfabeto.net (Precio de Venta al Público) (15,83 pesos Argentinos = US\$ 1). APROSS: Administración Provincial de Seguro de Salud. PAMI: Programa de Asistencia Médica Integral (Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados).

médicas, estudios complementarios, etc.) que también son cubiertos por el patrocinador; y ii) se consideró el precio de venta al público para estimar el costo del tratamiento, mientras que, probablemente, las instituciones de cobertura de salud, mediante acuerdos de precios, pagan un valor menor. No obstante estas limitaciones, las mismas no afectan de manera relevante el análisis realizado.

En conclusión, en un contexto donde los recursos son escasos y las necesidades crecientes, el desarrollo de ECCs en instituciones médicas debería verse como una oportunidad para reducir costos. Este trabajo describe por primera vez para Argentina el significativo beneficio económico que representaría para el paciente con AR y su institución de cobertura de salud participar en ECC con DMARb. Asimismo, muestra que durante la ejecución, el período de extensión y/o el programa de acceso pos estudio, se alivia la carga económica que impone el tratamiento de la AR y se garantiza el acceso al mismo.

Acknowledgments and Funding

A la Prof. Dra. Susana Vanoni por su constante estímulo para que este proyecto fuera posible. The authors have no other financial relationships to disclose.

REFERENCES

1. Administración Nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica. Argentina. Disposición 12792/2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2016/Dispo_12792-16.pdf. [Acceso: mayo 2018].
2. Grossi F, Genova C, Gaitan ND, et al. Free drugs in clinical trials and their potential cost saving impact on the National Health Service: A retrospective cost analysis in Italy. *Lung Cancer* 2013;81:236–40.
3. Shen LJ, Chou H, Huang CF, et al. Economic benefits of sponsored clinical trials on pharmaceutical expenditures at a medical center in Taiwan. *Contemp Clin Trials* 2011;32:485–91.
4. García-Pavía P, García Pérez J, García Rodríguez D, et al. Ahorro derivado de la participación en ensayos clínicos. *Rev Clin Esp* 2002;202(2):66–72.
5. Administración Nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica. Disposición 6677/2010. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/comunicados/dispo_6677-10.pdf. [Acceso: mayo 2018].
6. Humberto Reyes B. La relevancia del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) para las publicaciones y la investigación médica. *Rev Med Chile* 2014;142:79–83.
7. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1233–8.
8. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144(12):865–76.
9. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67(8):1096–103.
10. Keystone EC, Heijde DV, Mason Jr D, et al. Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Is Significantly More Effective Than Placebo Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis. Findings of a Fifty-Two-Week, Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3319–29.
11. Emery P, Fleischmann RM, Strusberg I, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Golimumab in Methotrexate-Naïve Patients With Rheumatoid Arthritis: Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(6):744–52.
12. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor [alpha] given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):789–96.
13. Aroca Briones E, Strusberg I, Paz Set al. Seguridad y eficacia de rituximab. Estudio prospectivo, multicéntrico internacional. Experiencia argentina. 41° Congreso Argentino de Reumatología. *Rev Arg de Reumatología* 2008;19(4):P97.
14. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase IIb ALLOW study). *Ann Rheum Dis* 2012;71:38–44.
15. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb non inferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):2854–64.
16. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):86–94.
17. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(11):1653–61.
18. A Study of Tocilizumab in Comparison to Etanercept in Participants With Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease Risk Factors. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331837>. [Acceso: 18 de mayo de 2018]
19. Choy E, Caporali R, Xavier R, et al. Subcutaneous tocilizumab monotherapy or combined with a csDMARD in patients with rheumatoid arthritis: TOZURA, a pooled analysis of phase iv studies in 22 countries. *Ann Rheum Dis* 2017;76(Suppl 2):847–8.
20. Drummond MF. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1997.
21. Drummond MF, McGuire A. Economic evaluation in health care: merging theory with practice. New York: Oxford University Press; 2001.
22. Alfabeto.net. [Internet]. Argentina: Manual Farmacéutico Online Disponible en: <http://www.alfabeto.net/home/>. [Acceso: dic 2016]
23. Elgart JF, Gonzalez JF, Aiello EC. Cost-effectiveness of abatacept for the treatment of patients with rheumatoid arthritis after an inadequate response to methotrexate in Chile. *ISPOR 18th Annual International Meeting Value in Health* 2013;16(3):A223.
24. Tundia N, Kotze PG, Rojas Serrano J, et al. Economic impact of expanded use of biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico. *J Med Econ* 2016;19(12):1187–99.
25. Sociedad Argentina de Reumatología. Grupo de estudio de Artritis Reumatoidea. Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. 2013. [Acceso: dic 2016] Disponible en http://www.reumatologia.org.ar/docs/guias_sar_2013.pdf.
26. Ministerio de Salud. Provincia de Córdoba. Ley 9694/09. Disponible en: <http://web2.cba.gov.ar/web/leyes/nfs/0/E64B1D16B79CA1E30325766A0072BBE7>. [Acceso: mayo 2018].