

Artículo original

Comparación del costo por remisión clínica de las terapias con inhibidores de la Janus quinasa (JAKi) en el tratamiento de la artritis reumatoide en la Argentina

Comparison cost per clinical remission of Janus kinase inhibitors (JAKi) therapies in the treatment of rheumatoid arthritis in Argentina

Jorge F. Elgart¹, David Zelaya², Pablo Bernztein², Diego Kanevsky², Micaela Cosatti^{3,6}, Alejandro J. Brigante^{4,6}, Anastasia Secco^{5,7}

¹ Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA-UNLP-CONICET; CeAs CICPBA), La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² AbbVie Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Centro de Educación Médica e Investigaciones Médicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Hospital Bernardino Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Integrante de la Subcomisión de Innovación en Ciencia, Regulación, Optimización de nuevas Intervenciones y tecnologías de la Sociedad Argentina de Reumatología (SINCRONISAR)

⁷ Coordinadora de la Subcomisión de Innovación en Ciencia, Regulación, Optimización de nuevas Intervenciones y tecnologías de la Sociedad Argentina de Reumatología (SINCRONISAR)

Palabras clave: artritis reumatoide; remisión; inhibidores de Janus quinasa; costo por respondedor.

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (3-10)

RESUMEN

Introducción: poco se sabe acerca del costo por respuesta de los inhibidores de Janus quinasa (JAKi) para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR).

Objetivos: estimar el costo incremental por remisión (CpR) para JAKi en pacientes con AR de moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (csDMARD) en la Argentina.

Materiales y métodos: se utilizó un modelo que combina tasas de remisión (definidas como DAS28-PCR <2,6) y costos de tratamiento. Los datos de eficacia (% de remisión) se obtuvieron de un metaanálisis en red que compara los JAKi en AR. Los costos de los tratamientos se estimaron según las dosis aprobadas de cada medicamento original y los precios se obtuvieron de Alfabet.net. El CpR incremental respecto de los csDMARD se calculó como el cociente entre el costo incremental del tratamiento de interés y la tasa de eficacia incremental.

Resultados: a las 12 semanas el CpR fue: upadacitinib (15 mg) + csDMARD (\$30.641.221), tofacitinib (5 mg) + csDMARD (\$34.513.867), baracitinib (4 mg) + csDMARD (\$45.697.728) y baracitinib (2 mg) + csDMARD (\$54.574.265). A 24 las semanas fue: \$44.093.465 para upadacitinib (15 mg) + csDMARD, \$62.952.886 para baracitinib (4 mg) + csDMARD, \$79.850.766 para baracitinib (2 mg) + csDMARD y \$173.528.054 para tofacitinib (5 mg) + csDMARD.

Conclusiones: los resultados sugieren que entre las terapias JAKi para el tratamiento de pacientes con AR de moderada a grave csDMARD-IR en la Argentina, upadacitinib tendría el CpR incremental más bajo.

ABSTRACT

Introduction: little is known about the cost per response of Janus kinase inhibitors (JAKi) for the treatment of rheumatoid arthritis (RA).

Objectives: estimate the incremental cost per remission (CpR) for JAKi in patients with moderate to severe RA who had an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) in Argentina.

Contacto de la autora: Anastasia Secco
E-mail: anastasiasecco@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 9/11/2024
Fecha de trabajo aceptado: 22/3/2025

Conflictos de interés: Jorge Elgart recibió honorarios como consultor y orador de la industria farmacéutica, incluida Abbvie. David Zelaya, Pablo Bernztein y Diego Kanevsky son empleados de AbbVie Argentina. Anastasia Secco, Micaela Cosantti y Alejandro Brigante declaran que no recibieron honorarios de Abbvie por este trabajo y no presentan conflictos de interés.

Key words: rheumatoid arthritis; remission; Janus kinase inhibitors; cost per responder.

Materials and methods: a model combining remission rates (defined as DAS28-CRP <2.6) and treatment costs was used. Efficacy data (% remission) were obtained from a published network meta-analysis comparing JAKi in RA. Treatment costs were estimated based on the approved doses of each original drug, and prices obtained from Alfabeta.net. Incremental CpR with respect to csDMARD was calculated as the ratio between the incremental cost of the treatment of interest and the incremental efficacy rate.

Results: at 12 weeks the CpR were: upadacitinib (15 mg) + csDMARD (\$30,641,221), tofacitinib (5 mg) + csDMARD (\$34,513,867), baracitinib (4 mg) + csDMARD (\$45,697,728) and baracitinib (2 mg) + csDMARD (\$54,574,265). While at 24 weeks the CpR were: \$44,093,465 for upadacitinib (15 mg) + csDMARD, \$62,952,886 for baracitinib (4 mg) + csDMARD, \$79,850,766 for baracitinib (2 mg) + csDMARD and \$173,528,054 for tofacitinib (5 mg) + csDMARD.

Conclusions: the results suggest that among JAKi therapies for the treatment of patients with moderate to severe csDMARD-IR RA in Argentina, upadacitinib would have the lowest incremental CpR.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica y heterogénea, caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico¹, entre los cuales se mencionan serositis, nódulos reumatoideos, úlceras cutáneas, compromiso ocular y del sistema nervioso periférico, entre otros². La presencia de sinovitis y el daño articular consecuente, en sinergia con la persistencia de la inflamación sistémica, desempeñan un papel clave en el inicio y en la perpetuación del dolor en los pacientes con AR. De este modo, la AR se considera una enfermedad progresiva, con severo daño radiológico y deterioro de la capacidad funcional, que genera una alta carga de la enfermedad, pérdida de la productividad laboral e impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes³⁻⁶.

En las principales guías de práctica clínica se propone el abordaje del tratamiento dirigido a objetivos (*treat-to-target*, T2T), el cual establece que los pacientes alcancen la remisión temprana y sostenida o, eventualmente, una baja actividad de la enfermedad^{7,8}. El consenso del *American College of Rheumatology* (ACR) y de la *European League Against Rheumatism* (EULAR)⁹ propone evaluar la remisión mediante el uso de índices compuestos que valoran distintos puntos de la enfermedad, como el recuento de las articulaciones dolorosas y tumefactas, y la evaluación del dolor y la actividad por escalas

visuales. El Disease Activity Score-28 (DAS-28) es el índice compuesto más utilizado en la práctica clínica por su capacidad para evaluar y discriminar entre alta y baja actividad de la enfermedad. Lograr la remisión en los pacientes con AR se ha relacionado con desenlaces favorables, tanto en términos clínicos como económicos¹⁰.

En lo que se refiere al valor clínico, la remisión se asocia con una menor progresión radiológica y mayor funcionalidad¹¹, mejora en la calidad de vida de los pacientes¹², reducción de los síntomas de depresión y ansiedad¹³, menor riesgo cardiovascular¹⁴, menor riesgo de eventos de tromboembolismo venoso¹⁵ y menor riesgo de infecciones graves¹⁶. Desde el punto de vista económico, la remisión en pacientes con AR se asocia con un menor uso de recursos médicos costosos, y con una disminución del 64% en el número de hospitalizaciones, del 53% en las cirugías articulares y del 24% en el empleo de métodos por imágenes^{10,17}. Sin embargo, según las condiciones del paciente, el tratamiento de la AR para alcanzar la remisión podría representar elevados costos para el financiador.

En términos de tratamientos, se sugiere el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) en forma temprana, con monitoreo frecuente de la actividad de la AR (de uno a 3 meses). Si el objetivo del T2T no se alcanza entre los 3 y 6 meses, se recomienda modificar el tratamiento⁷. Dentro de los DMARDs, los inhibidores de la Janus quinasa

(JAKi) son una clase de terapia dirigida para la AR con eficacia clínica establecida y recomendada por las principales guías cuando el paciente tuvo respuesta inadecuada a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (csDMARDs-IR)⁷. Cabe destacar que los JAKi difieren en cuanto a su selectividad por las distintas isoformas de las Janus quinasas (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2), lo cual podría influir en su perfil de eficacia y seguridad, según lo reportado en estudios previos¹⁸⁻²⁰. Por otro lado, la evidencia internacional sobre la costo-efectividad de los JAKi para el tratamiento de la AR de moderada a severa concluye que es costo-efectiva cuando se utilizan después del fracaso de los csDMARD²¹⁻²³.

A pesar de las recomendaciones internacionales, poco se conoce sobre el costo por respuesta de las distintas terapias JAKi en nuestro país. El objetivo del presente estudio fue estimar el costo incremental por remisión (CpR; evaluada por DAS28-PCR) de los distintos JAKi en pacientes con AR de moderada a severa que tuvieron una respuesta inadecuada a los csDMARDs en la Argentina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis de costo por respuesta (CpR) desde la perspectiva del financiador del sistema de salud de la Argentina. Este tipo de evaluación económica es una variante del análisis de costo-efectividad (ACE) que presenta los resultados en salud (por ej., tasa de respuesta clínica) junto con los costos y, posteriormente, su valor relativo entre alternativas, lo que permite a los responsables de la toma de decisiones evidenciar la importancia relativa de cada resultado.

El análisis CpR se estructuró como una evaluación económica simple programada en Microsoft Excel mediante un modelo que combina las tasas de remisión clínica (definidas como DAS28 <2,6) y los costos del tratamiento. El modelo utiliza funciones y herramientas estándar de Excel para estimar el resultado del CpR. El análisis se realizó para el horizonte temporal de 12 y 24 semanas, período de tiempo comúnmente informado para evaluar los resultados de eficacia en los ensayos clínicos para la AR. La población objetivo estuvo formada por pacientes con AR de moderada a severa que tuvieron una respuesta inadecuada a los csDMARDs. Las opciones de tratamiento comparadas fueron los

siguientes JAKi disponibles en la Argentina: baricitinib, tofacitinib y upadacitinib.

Los datos de eficacia clínica para la remisión según DAS28-PCR (definida como DAS28-PCR <2,6) durante 12 y 24 semanas se obtuvieron de un metaanálisis en red publicado por Pope et al.¹⁸ que sintetizó la evidencia disponible sobre la eficacia de baricitinib (2 o 4 mg), tofacitinib (5 mg) y upadacitinib (15 mg) en pacientes con AR de moderada a grave y csDMARD-IR (Tabla 1). El análisis no consideró tofacitinib 11 mg porque no se reportó en el metaanálisis en red. Complementariamente se determinó, en función de los datos de eficacia clínica reportados, el número de pacientes que necesitaba ser tratado (NNT) para obtener un beneficio terapéutico adicional (remisión) con los JAKi en relación con los csDMARDs²⁴. Para cada opción de tratamiento, el NNT se calculó como 1/(probabilidad de respuesta con el inhibidor de JAK-probabilidad de respuesta con csDMARD).

Se consideraron los costos del tratamiento desde la perspectiva del financiador del sistema de salud de la Argentina. Se tuvieron en cuenta únicamente los costos de adquisición de los medicamentos, sin incluir otros costos médicos directos. Los costos de los medicamentos se tomaron de una lista disponible públicamente (mayo de 2024)²⁵. El precio de venta al público (PVP) del medicamento se expresó como precio de salida de laboratorio (PSL) utilizando un factor de descuento de 1,7545 según el Ministerio de Economía de la Argentina²⁶.

Los costos de los tratamientos para el período de 12 y 24 semanas se estimaron en función de los regímenes y las dosis aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), teniendo en cuenta la dosis de baricitinib (2 mg o 4 mg) y upadacitinib (15 mg) una vez al día, y la dosis de tofacitinib (5 mg) dos veces al día²⁷⁻²⁹. El uso de csDMARD estuvo representado por 20 mg por semana de metotrexato. Se asumió un precio de los medicamentos constante y un pleno cumplimiento de los pacientes con el tratamiento durante todo el curso del mismo. Respecto del tofacitinib, se utilizó el costo del producto original debido a que en el metaanálisis se incluyeron los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) del producto original.

El costo por respuesta incremental (CpRi) para cada tratamiento se estimó al dividir los costos incrementales de adquisición del medi-

camento (costo total del tratamiento de interés-costo total de csDMARD) y su tasa incremental de respuesta respecto del tratamiento con csDMARDs (% remisión para el tratamiento de interés-% remisión para csDMARD].

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad por escenarios del CpRi, considerando los límites superior e inferior del intervalo creíble de las tasas de remisión clínica.

Todos los costos se expresaron en pesos (\$) a mayo de 2024 (tipo de cambio US\$ 1 = \$888,5 del 20 de mayo de 2024)³⁰.

Este estudio se basó en datos publicados y disponibles públicamente; no implicó la recopilación de datos primarios y no analizó datos a nivel individual, por lo tanto, no requirió aprobación por parte de un Comité de ética.

Tabla 1: Tasa de remisión clínica a las 12 y 24 semanas en pacientes con artritis reumatoide e inadecuada respuesta a csDMARD¹⁸.

Tratamiento	Remisión clínica*	
	Mediana %	(ICr 95%)
12 semanas		
csDMARD	6,2	(2,9; 11,9)
<i>Tratamientos con JAKi</i>		
Tofacitinib 5 mg + csDMARD	24,3	(12,7; 40,2)
Upadacitinib 15 mg + csDMARD	29,8	(16,9; 47,0)
Baricitinib 2 mg + csDMARD	20,1	(8,6; 37,4)
Baricitinib 4 mg + csDMARD	22,8	(11,8; 37,5)
24 semanas		
csDMARD	10,6	(5,5; 18,6)
<i>Tratamientos con JAKi</i>		
Tofacitinib 5 mg + csDMARD	17,8	(8,7; 31,8)
Upadacitinib 15 mg + csDMARD	43,4	(24,1; 64,6)
Baricitinib 2 mg + csDMARD	29,6	(14,0; 49,9)
Baricitinib 4 mg + csDMARD	34,7	(20,1; 51,6)

*DAS28 - PCR < 2,6.

csDMARD: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; JAKi: inhibidores de la Janus quinasa. ICr 95%: intervalo creíble al 95%.

RESULTADOS

En la Tabla 2 se presentan los costos de los tratamientos de los JAKi disponibles en la Argentina para el horizonte temporal de 12 y 24 semanas. Para ambos períodos, el tratamiento con tofacitinib (5 mg dos veces al día) mostró el menor costo total, seguido por upadacitinib (15 mg). Entre los tratamientos con JAKi analizados, upadacitinib 15 mg + csDMARD se asoció con el NNT más bajo tanto a las 12 como a las 24 semanas.

Al combinar la efectividad incremental con los costos incrementales, en la Figura 1 se observa que a las 12 semanas el tratamiento con upadacitinib (15 mg) + csDMARD mostró el menor costo incremental por remisión

(\$30.641.221), seguido por tofacitinib (5 mg) + csDMARD (\$34.513.867), baricitinib (4 mg) + csDMARD (\$45.697.728) y baricitinib (2 mg) + csDMARD (\$54.574.265).

A las 24 semanas, los resultados del costo por remisión fueron los siguientes: \$ 44.093.465 para upadacitinib (15 mg) + csDMARD, \$62.952.886 para baricitinib (4 mg) + csDMARD, \$79.850.766 para baricitinib (2 mg) + csDMARD y \$173.528.054 para tofacitinib (5 mg) + csDMARD (Figura 2).

Entre los JAKi disponibles en la Argentina, upadacitinib (15 mg) + csDMARD mostró el menor costo incremental por remisión tanto a las 12 como a las 24 semanas de tratamiento.

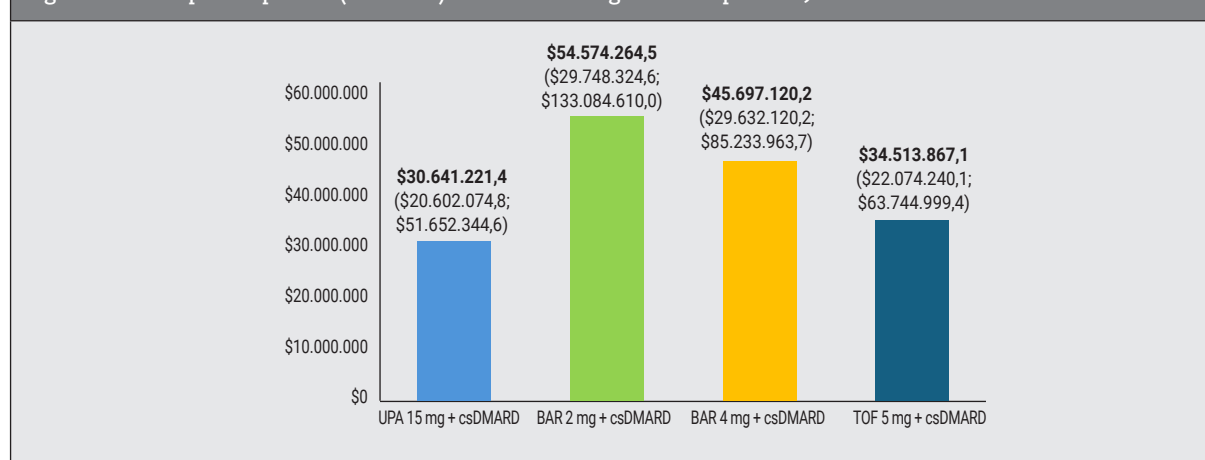
Tabla 2: Costos del tratamiento y número de pacientes a tratar según JAKi a las 12 y 24 semanas.

Tratamiento con JAKi	Costo del tratamiento	NNT*	ICr 95% de NNT
12 semanas			
Tofacitinib 5 mg + csDMARD	\$6.322.085	5,5	(3,5; 10,2)
Upadacitinib 15 mg + csDMARD	\$7.306.403	4,2	(2,8; 7,1)
Baricitinib 2 mg + csDMARD	\$7.660.897	7,2	(3,9; 17,5)
Baricitinib 4 mg + csDMARD	\$7.660.897	6,0	(3,9; 11,2)
24 semanas			
Tofacitinib 5 mg + csDMARD	\$12.644.169	13,9	(7,6; 31,3)
Upadacitinib 15 mg + csDMARD	\$14.612.806	3,0	(2,2; 5,4)
Baricitinib 2 mg + csDMARD	\$15.321.795	5,3	(3,2; 11,8)
Baricitinib 4 mg + csDMARD	\$15.321.795	4,1	(3,0; 6,8)

* Número necesario tratar (NNT) para lograr un resultado de remisión (DAS28-PCR <2,6).

csDMARD: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (metrotexato); JAKi: inhibidores de la Janus quinasa. ICr 95%: Intervalo creíble al 95%.

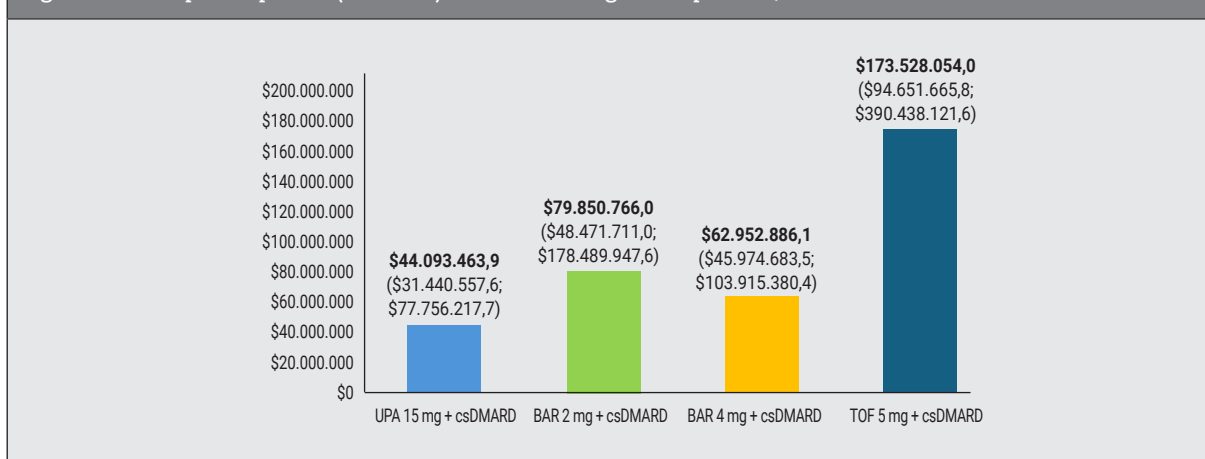
Figura 1: Costo por respuesta (remisión) incremental según la terapia con JAKi a las 12 semanas.



Valores expresados en pesos argentinos a mayo de 2024. Entre paréntesis se indica el intervalo creíble al 95%.

UPA: upadacitinib; BAR: baricitinib; TOF: tofacitinib; csDMARD: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (metrotexato).

Figura 2: Costo por respuesta (remisión) incremental según terapia con JAKi a las 24 semanas.



Valores expresados en pesos argentinos a mayo de 2024. Entre paréntesis se indica el intervalo creíble al 95%.

UPA: upadacitinib; BAR: baricitinib; TOF: tofacitinib; csDMARD: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (metrotexato).

DISCUSIÓN

Dada la efectividad demostrada de los JAKi, los médicos y los responsables de la toma de decisiones en salud deberían considerar la costo-efectividad de estos medicamentos al determinar el tratamiento para los pacientes con AR. En este sentido, Kumar et al.²¹ realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia publicada sobre la costo-efectividad de los JAKi para el tratamiento de la AR de moderada a severa y concluyeron que los JAKi son costo-efectivos cuando se utilizan después del fracaso de los csDMARD.

Esta evidencia, entre otras, respalda las directrices internacionales que recomiendan los JAKi para pacientes con AR y csDMARD-IR^{7,8}. Sin embargo, no existe una recomendación acerca de cuál es el preferido entre los inhibidores de JAK actualmente aprobados.

En este contexto, el presente estudio consideró la remisión por DAS28-PCR para evaluar el costo por respuesta de los JAKi baricitinib, tofacitinib y upadacitinib en combinación con csDMARD para el tratamiento de pacientes con AR de moderada a severa y csDMARD-IR en la Argentina. Los resultados indicaron que a las 12 y 24 semanas upadacitinib (15 mg) se asoció con el costo por remisión más bajo entre los JAKi. Estos resultados están en línea, tanto en términos de efectividad como de costo-efectividad, con los reportados por otros autores en distintos contextos y poblaciones^{22,23,31}. Cai et al., en un metaanálisis en red centrado en la eficacia comparativa de los JAKi, concluyeron que upadacitinib mostró la mejor eficacia a las 12 semanas, mientras que a las 24 semanas, upadacitinib 15 mg + csDMARD y baricitinib 4 mg + csDMARD reflejaron los mejores indicadores de eficacia relativa³¹. Por otro lado, Atsumi et al. reportaron, para la población de Japón, que upadacitinib se asoció con el NNT y la relación de costo por respuesta clínica más bajos entre los JAKi utilizados para el tratamiento de pacientes con AR de moderada a severa que no respondieron adecuadamente a los csDMARD²².

Cabe mencionar que como los costos de los tratamientos son similares entre los JAKi considerados, las diferencias en los resultados de costo por remisión se debieron principalmente a diferencias en la eficacia. Esta diferencia en la eficacia posiblemente se deba a los diferentes mecanismos de acción entre los JAKi¹⁹. Baraci-

tinib, tofacitinib y upadacitinib tienen diferente actividad inhibitoria contra cuatro isoformas de JAK: upadacitinib tiene selectividad por JAK1, mientras que baricitinib se dirige preferentemente a JAK1 y JAK2, y tofacitinib es un potente inhibidor de JAK1 y JAK3²⁰. Al inhibir de manera selectiva o preferente diferentes isoformas de JAK, estas moléculas modulan vías inflamatorias, lo que influye directamente en su capacidad para controlar la inflamación y mejorar los síntomas de la AR. En este sentido, tofacitinib, al inhibir JAK1 y JAK3, afecta predominantemente la señalización de interleucinas como IL-2, IL-4, IL-7 y IL-15, importantes en la activación y proliferación de los linfocitos T y B. Esta actividad dual permite un amplio control de la inflamación, aunque también puede aumentar el riesgo de efectos secundarios relacionados con la inmunosupresión. Baricitinib, con preferencia por JAK1 y JAK2, impacta vías mediadas por IL-6, interferones y factores hematopoyéticos, que son críticos en procesos inflamatorios y de producción celular. Esta actividad específica puede ofrecer un balance entre la eficacia y seguridad dependiendo de la inflamación subyacente y del estado hematológico del paciente. Mientras que upadacitinib, más selectivo para JAK1, inhibe de manera más focalizada las vías inflamatorias mediadas por IL-6 e interferones sin afectar tanto a las funciones hematopoyéticas dependientes de JAK2 o la activación linfocítica relacionada con JAK3. Esta mayor selectividad podría traducirse en una robusta eficacia con un perfil de seguridad más favorable en comparación con los inhibidores menos específicos^{19,20}.

En este sentido, el presente estudio consideró una medida estricta de eficacia clínica, a saber, la remisión por DAS28-PCR en comparación con la baja actividad de la enfermedad (*low disease activity*, LDA). Varios estudios reportaron que los pacientes que logran la remisión, tienen mejores resultados clínicos, como una menor discapacidad funcional y progresión radiográfica en comparación con la LDA^{10,32}. Además del valor clínico de la remisión, este resultado se asoció a mejor calidad de vida del paciente, menores costos directos médicos y costos indirectos^{5,10,17,32}.

Esta evidencia respaldaría la importancia de un resultado de eficacia más estricto, y alcanzar mejores resultados clínicos podría ser uno de los factores importantes a considerar para la decisión del tratamiento. Por tanto, el uso de

una medida de resultado más estricta se justifica para evaluar la eficacia comparativa y la costo-efectividad entre los JAKi.

Si bien nuestros resultados son consistentes, existen limitaciones en el presente estudio que merecen mencionarse. En primer lugar, como el presente análisis se basó en los resultados del metaanálisis de Pope et al.¹⁸ que incluyó ECAs de fase III, es posible que las características de los participantes del estudio no representen con precisión a la población general y que la heterogeneidad entre los estudios incluidos pueda afectar los resultados y, en consecuencia, también afectar los resultados del presente estudio. En segundo lugar, se consideró el tratamiento a las 12 y 24 semanas, lo cual es un período corto de tiempo en relación con la naturaleza crónica de la AR. Cabe aclarar que debido a que los porcentajes de remisión se extrajeron de los resultados de los ECAs y no de estudios de la vida real, podrían ser más bajos a los que se observan en la práctica clínica tanto con DMARDs como con los JAKi. Por último, se utilizó como comparador el producto original del tofacitinib para evitar sesgos, considerando que la información de eficacia se obtuvo del metaanálisis; sin embargo, esto podría no reflejar en su totalidad la situación actual del tofacitinib, dadas las otras marcas comercializadas en la Argentina.

Se requieren evaluaciones económicas que extrapolen adecuadamente los datos de eficacia y de costos a lo largo de horizontes temporales prolongados para proyectar los resultados de costo-efectividad a largo plazo.

CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio sugieren que en la Argentina, entre las terapias con JAKi para el tratamiento de pacientes con AR de moderada a severa que tienen csDMARD-IR, upadacitinib tendría el costo incremental más bajo por remisión clínica a las 12 y 24 semanas. En un contexto de recursos económicos limitados, esta opción de tratamiento para los pacientes con AR con csDMARD-IR sería la más eficiente. Estos resultados destacan la importancia de considerar los costos del tratamiento al momento de buscar objetivos clínicos relevantes, como es la remisión de la AR. Sin embargo, para confirmar estos hallazgos y guiar la implementación de terapias eficientes en el ámbito local, sería crucial realizar estudios a largo plazo que

evalúen el impacto económico y clínico de estas terapias, así como desarrollar guías que contemplen la costo-efectividad para optimizar el tratamiento de la AR en contextos de recursos limitados.

Financiamiento

El apoyo financiero para este estudio fue proporcionado por AbbVie. AbbVie participó en la interpretación de los datos, la revisión y la aprobación de la publicación. Todos los autores contribuyeron al desarrollo de la misma y mantuvieron el control sobre el contenido final. No se otorgaron honorarios ni pagos a los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021 May; 41(5):863-877. doi: 10.1007/s00296-020-04731-0.
2. Lwin MN, Serhal L, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis: the impact of mental health on disease. A narrative review. *Rheumatol Ther.* 2020 Sep;7(3):457-471. doi: 10.1007/s40744-020-00217-4.
3. Shi G, Liao X, Lin Z, Liu W, Luo X, Zhan H, Cai X. Estimation of the global prevalence, incidence, years lived with disability of rheumatoid arthritis in 2019 and forecasted incidence in 2040: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Clin Rheumatol.* 2023 Sep;42(9):2297-2309. doi: 10.1007/s10067-023-06628-2
4. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA.* 2018 Oct 2;320(13):1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
5. Chaparro Del Moral R, Rillo OL, Casalla L, Morón CB, Citera G, Cocco JA, Correa Mde L, Buschiazzo E, Tamborenea N, Mysler E, Tate G, Baños A, Herscovich N. Work productivity in rheumatoid arthritis: relationship with clinical and radiological features. *Arthritis.* 2012;2012:137635. doi: 10.1155/2012/137635.
6. Xavier RM, Zerbini CAF, Pollak DF, Morales-Torres JLA, Chalem P, Restrepo JFM, Duhau JA, Amado JR, Abello M, de la Vega MC, Dávila AP, Biegun PM, Arruda MS, Ramos-Remus C. Burden of rheumatoid arthritis on patients' work productivity and quality of life. *Adv Rheumatol.* 2019 Nov 9;59(1):47. doi: 10.1186/s42358-019-0090-8.
7. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356.
8. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jul;73(7):1108-1123. doi: 10.1002/art.41752.
9. Studenic P, Aletaha D, de Wit M, Stamm TA, Alasti F, Lacaille D, Smolen JS, Felson DT. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):74-80. doi: 10.1136/ard-2022-223413.

10. Ostor AJ, Sawant R, Qi CZ, Wu A, Nagy O, Betts KA. Value of remission in patients with rheumatoid arthritis. A targeted review. *Adv Ther.* 2022 Jan;39(1):75-93. doi: 10.1007/s12325-021-01946-w.
11. Ruysen-Witrand A, Guernec G, Dupont J, Lapuyade D, Lioté F, Vittecoq O, Degboé Y, Constantin A. Ten-year radiographic and functional outcomes in rheumatoid arthritis patients in remission compared to patients in low disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2023 Oct 20; 25(1):207. doi: 10.1186/s13075-023-03176-7
12. Linde L, Sørensen J, Østergaard M, Hørslev-Petersen K, Hetland ML. Does clinical remission lead to normalization of EQ-5D in patients with rheumatoid arthritis and is selection of remission criteria important? *J Rheumatol.* 2010 Feb; 37(2):285-90. doi: 10.3899/jrheum.090898.
13. Kekow J, Moots R, Khandker R, Melin J, Freundlich B, Singh A. Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Feb;50(2):401-9. doi:10.1093/rheumatology/keq327.
14. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018 Apr 23;361:k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036.
15. Molander V, Bower H, Frisell T, Asklung J. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: a nationwide cohort study from Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2021 Feb;80(2):169-175. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218419.
16. Accortt NA, Lesperance T, Liu M, Rebello S, Trivedi M, Li Y, Curtis JR. Impact of sustained remission on the risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 May;70(5):679-684. doi: 10.1002/acr.23426.
17. Curtis JR, Fox KM, Xie F, Su Y, Collier D, Clinton C, Oko-Osi H. The economic benefit of remission for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther.* 2022 Oct;9(5):1329-1345. doi: 10.1007/s40744-022-00473-6
18. Pope J, Sawant R, Tundia N, Du EX, Qi CZ, Song Y, Tang P, Betts KA. Comparative efficacy of JAK inhibitors for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. A network meta-analysis. *Adv Ther.* 2020 May;37(5):2356-2372. doi: 10.1007/s12325-020-01303-3.
19. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr; 72 Suppl 2(0 2):ii111-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202576
20. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 Mar; 18(3):133-145. doi: 10.1038/s41584-021-00726-8.].
21. Kumar SS, Haridoss M, Venkataraman K, Bagepally BS. Cost-effectiveness of janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. A systematic review and meta-analysis of cost-utility studies. *Front Pharmacol.* 2022 Dec; 13:1090361. doi: 10.3389/fphar.2022.1090361.
22. Atsumi T, Asakura E, Doi M, Sawant R, Kawaguchi I, Sasaki N, Liew D. Number needed to treat and cost per responder of Janus kinase inhibitors approved for the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2023 Jan; 33(1):54-63. doi: 10.1093/mr/roac015. PMID: 35141743.
23. Al-Abdulkarim H, Sharma Y, Attar SM, Husain W, Al-Homood I, Al Omari B, Mohamed O, Alsaqa'aby M, Jaheen AM, Anwar A, Hamad TM, Alzahrani Z. Cost-effectiveness analysis of upadacitinib as a treatment option for patients with rheumatoid arthritis in the Kingdom of Saudi Arabia. *J Med Econ.* 2024 Jan-Dec; 27(1):134-144. doi: 10.1080/13696998.2023.2299176.
24. Vancak V, Goldberg Y, Levine SZ. Systematic analysis of the number needed to treat. *Stat Methods Med Res.* 2020 Sep;29(9):2393-2410. doi: 10.1177/0962280219890635.
25. Grupo Alfa Beta. Grupo Alfa Beta. Precios de medicamentos; 2024 [consultado 20 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.alfabeta.net/precio/>
26. Ministerio de Hacienda y Finanzas Públicas. Informes de cadenas de valor. Salud, farmacia y equipamiento médico. Ministerio de Hacienda y Finanzas Públicas, Secretaría de Política Económica y Planificación del Desarrollo 2016. Informe N° 21. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/sspe_cadena_de_valor_salud.pdf.
27. Administración Nacional de Medicamentos (ANMAT). Vademecum Nacional de Medicamentos (VNM). Upadacitinib (Rinvoq®). Información de prospecto aprobado por DI-2023-4134-APN-ANMAT#MS [consultado 12 de junio de 2023]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>.
28. Administración Nacional de Medicamentos (ANMAT). Vademecum Nacional de Medicamentos (VNM). Baricitinib (Olumiant®). Información de prospecto aprobado DI-2019-1556-APN-ANMAT#MSYDS [consultado 11 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>.
29. Administración Nacional de Medicamentos (ANMAT). Vademecum Nacional de Medicamentos (VNM). Tofacitinib (Xeljanz®). Información de prospecto DI-2022-2669-APN-ANMAT#MS. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>.
30. Banco Central de Argentina. Tipo de cambio por fecha [Internet]. Central Banco de Argentina; 2024 [consultado 20 de mayo de 2024]. Disponible en: http://www.bcra.gov.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones_por_fecha.asp.
31. Cai W, Tong R, Sun Y, Yao Y, Zhang J. Comparative efficacy of five approved Janus kinase inhibitors as monotherapy and combination therapy in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2024 Apr;15:1387585. doi: 10.3389/fphar.2024.1387585.
32. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther.* 2014 Feb;16(1):R56. doi: 10.1186/ar4491.