



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 085-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE GOLIMUMAB EN PACIENTES CON
ARTRITIS PSORIASICA REFRACTARIOS A FARMES, ETANERCEPT
E INFLIXIMAB



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Diciembre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Francis Rojas Rodríguez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Eduardo Cabello León - Médico Reumatólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren -ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud



CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de golimumab en pacientes con artritis psoriásica refractaria a FARMES, etanercept e infliximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 085–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

	ACR	Colegio Americano de Reumatología
	AINES	Medicamentos Anti-Inflamatorios No-Esteroideos
	DAS	Puntaje de Enfermedad Activa
	FARMES	Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad
	EA	Evento Adverso
	ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
	GCP	Guías de Práctica Clínica
	IC	Intervalo de Confianza
	HAQ	Cuestionario de Evaluación de la Salud
	NICE	Instituto Nacional de Cuidados de la Salud y Excelencia
	NGC	National Guideline Clearinghouse
	MA	Metaanálisis
	MeSH	Título de Tema Médico
	OR	Razón de Momios
	Plc	Placebo
	PsA	Artritis Psoriásica
	PsARC	Criterio de Respuesta a Artritis Reumatoide
	PASI	Índice de Severidad en el Área Psoriásica
	RR	Riesgo Relativo
	SAE	Evento Adverso sospechoso de ser asociado
	SIGN	Scottish Intercollegiate International Network
	TNF	Factor de Necrosis Tumoral
	WMD	Diferencia de promedios ponderados

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	9
III. METODOLOGIA.....	10
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	10
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	11
IV. RESULTADOS.....	12
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	13
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	13
ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA.....	15
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	16
V. DISCUSIÓN.....	26
VI. CONCLUSIONES.....	28
VII. RECOMENDACIONES.....	30
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	31



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La Artritis Psoriásica (PsA) es un tipo de artritis inflamatoria que además de la hinchazón en la zona de las articulaciones está asociada a lesiones escamosas plateadas (psoriasis) en la piel. Esta patología puede ocasionar sintomatología significativa, disminución de la calidad de vida y deformación articular.
- Esta evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo identificar y evaluar hasta la actualidad, la evidencia científica respecto a la eficacia y seguridad de golimumab en pacientes con artritis psoriásica refractaria a FARMES, etanercept e infliximab. Al contar el Petitorio Farmacológico de EsSalud con una gama de alternativas para el manejo de la artritis psoriásica en primera y segunda línea tales como los AINES y FARMES, golimumab requeriría demostrar un beneficio clínico de eficacia y seguridad adicional no cubierto por sus similares anti-TNF o que supere a estos con respecto a la magnitud del beneficio clínico brindado.
- Se encontraron dos guías de práctica clínica para el tratamiento de artritis psoriásica, sin embargo de estas, solo una guía (NGC 2011) menciona a golimumab como alternativa de tratamiento para la condición en evaluación. La ETS de NICE 2011 evaluó la evidencia provista por el ECA fase III GO-REVEAL del 2009 y un análisis de comparaciones indirectas entre golimumab y sus similares etanercept, infliximab y adalimumab, encontrando que no existen diferencias de eficacia y seguridad entre estos anti-TNFs.
- El estudio GO-REVEAL 2009 basa sus conclusiones favorables hacia golimumab en la evaluación de desenlaces secundarios para nuestra pregunta PICO (criterios ACR 20, 50 y 70), los cuales no reflejan una mejora clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente. Los desenlaces clínicamente relevantes como nivel de actividad física, calidad de vida (medido por la escala SF-36) y el puntaje DAS-28 mostraron que solo existen diferencias mínimas entre la terapia de golimumab y placebo debido a la amplitud de las escalas de medición.
- Los estudios de seguimiento a largo plazo (i.e. 5 años de tratamiento) indican que la magnitud del efecto es casi la misma al inicio del tratamiento (i.e. GO-REVEAL 2009) y al término de 5 años de tratamiento. No se observó un cambio de mayor magnitud a través del tiempo para ninguno de los desenlaces evaluados. Es decir, los resultados a largo plazo finalmente no se tradujeron en una mejora clínicamente relevante para el paciente, sobretodo dado la naturaleza crónica de la enfermedad.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 085-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE GOLIMUMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIASICA REFRACTARIOS
A FARMES, ETANERCEPT E INFLIXIMAB

- No queda claro el balance riesgo-beneficio de golimumab en comparación con placebo o sus similares anti-TNF, debido también a la falta de información concreta con respecto a la significancia estadística de los resultados de seguridad.



- Según la opinión de expertos en reumatología, aquellos pacientes que hayan fallado a dos fármacos anti-TNF, deben considerar una alternativa de diferente vía y mecanismo de acción. A la fecha (diciembre 2016), no se disponen de argumentos técnicos que justifiquen que golimumab suponga un beneficio adicional en relación al tratamiento actualmente utilizado con FARMES u otros anti-TNFs. de igual mecanismo de acción incluidas actualmente en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, no aprueba el uso de golimumab para pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica refractarios a FARMES, etanercept e infliximab. El presente Dictamen tendrá una vigencia de dos años a partir de la fecha de su publicación.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de golimumab en pacientes con artritis psoriásica refractaria a FARMES, etanercept e infliximab. Así, el médico reumatólogo Oscar Vega Hinojosa de la Red Asistencial Juliaca, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	Paciente adulto con artritis psoriásica refractario a tratamiento tradicional y biológico. ¿Cuál es la alternativa terapéutica remisiva en pacientes que fallaron a medicamentos de primera línea (tradicionales) y segunda línea (anti-TNF quimérico) y receptor soluble (etanercept)?
I	Medicamento anti-TNF humanizado que disminuya actividad inflamatoria entesial y articular
C	Registro y comparación de respuesta clínica en control de actividad de enfermedad medido por Disease Activity Score 28 (DAS 28), índice entesial y health assessment questionnaire (HAQ) del neuromedicamento con los anteriores líneas de tratamiento
O	Disminución del compromiso articular Remisión del daño articular en manos y rodillas Mejora de la capacidad funcional

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico reumatólogo Eduardo Cabello León del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Pacientes adultos con diagnóstico de artritis psoriásica refractarios a FARMES, etanercept e infliximab
I	Golimumab
C	Placebo o terapia de soporte
O	Calidad de vida (SF-36) Puntaje HAQ ACR 20, 50, 70 DAS 28-PCR Eventos adversos



B. ASPECTOS GENERALES

La Artritis Inflamatoria es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que afecta a las articulaciones principales y comprende a la Artritis Reumatoide (AR), la Artritis Psoriásica (PsA) y la Espondilitis Anquilosante. (1). El mecanismo autoinmune, actúa de manera que el sistema inmune del cuerpo ataca a sus propias células, afectando la superficie de las articulaciones, y resultando en hinchazón que puede hasta deformar dichas articulaciones y erosionar los huesos (1).



La PsA, está asociada a lesiones escamosas plateadas (psoriasis) en la piel y uñas adicionales a la hinchazón en la zona de las articulaciones (2). En los Estados Unidos aproximadamente 5 a 7% de pacientes con psoriasis padecen de esta enfermedad. La PsA comparte muchas características con la AR, por eso fue considerada como una artropatía "benigna" pero puede ocasionar sintomatología significativa, disminución de la calidad de vida y deformación articular. Actualmente se sabe que la PsA está dentro del grupo de las artropatías sero negativas, esto último por tener frecuentemente factor reumatoide negativo.



En la mayoría de estudios para esta condición de salud, la progresión de la enfermedad es medida según los criterios ACR20, ACR50 y ACR70. Los criterios ACR están compuestos 7 mediciones: tres que son evaluadas por el médico (número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas y evaluación física global), tres son reportadas por el paciente (función física, dolor y estado global en un cuestionario para pacientes) y una que es el reactante de fase aguda (Velocidad de Sedimentación Globular VSG y Proteína C Reactiva-PCR-). Así, lograr una respuesta ACR20 indica una mejoría de por lo menos el 20% en articulaciones dolorosas y en articulaciones inflamadas, y al menos en 3 de las 5 medidas restantes. Entonces ACR50 y ACR70 significa mejoría de al menos el 50% o el 70%, respectivamente para estos mismos criterios. Asimismo, existen otros indicadores que evalúan parámetros propios de la extensión y progresión de la psoriasis (índice PASI), severidad de psoriasis en uñas (índice NAPSÍ) y el criterio de respuesta de artritis psoriásica (criterio PsARC). Con respecto a los posibles tratamientos para PsA, existen tres grandes grupos de Fármacos-antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMES), según el diferente mecanismo de acción: FARMES sintéticos convencionales como metotrexate, sulfasalazina y leflunomida; FARMES biológicos incluyendo a los inhibidores de factor de necrosis tumoral (anti-TNFs.), así como con otros mecanismos de acción y FARMES sintéticos como inhibidores de fosfodiesterasa (i.e. apremilast) o inhibidores JAK (i.e. tofacitinib). En EsSalud el Petitorio Farmacológico cuenta con los FARMES tradicionales de primera línea como metotrexate, sulfasalazina, leflunomida y ciclosporina, así como FARMES biológicos como Etanercept e Infliximab, los cuales son empleados como segunda línea de tratamiento para esta condición.



C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS



Golimumab (Simponi®, Janssen Biotech) es un antiinflamatorio en base a un anticuerpo monoclonal, diseñado para reconocer y unirse al factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α). Este mensajero es el que provoca la inflamación y se encuentra presente en niveles elevados en pacientes afectados. Al bloquear el TNF- α , el Golimumab reduce la inflamación y otros síntomas de las enfermedades.

Está indicado según la EMA y la FDA para tratar las siguientes enfermedades:

- Artritis reumatoide activa en combinación con metotrexate. Puede utilizarse en adultos que no hayan respondido adecuadamente a otros tratamientos que incluyen metotrexate y cuya enfermedad sea moderada a grave, y en pacientes que no hayan sido previamente tratados con metotrexate cuya enfermedad sea grave y progresiva;
- Artritis psoriásica activa y progresiva, en adultos que no han respondido adecuadamente a otros tratamientos (ej.; FARMES). Puede administrarse en monoterapia o en combinación con metotrexate;
- Espondiloartritis axial, incluidos los adultos con espondilitis anquilosante activa, grave, que no han respondido adecuadamente a otros tratamientos; adultos con espondiloartritis axial no radiográfica grave (cuando existen signos objetivos de inflamación pero no anomalías observadas a través de rayos X) que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a los medicamentos antiinflamatorios denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINES);
- Colitis ulcerosa activa moderada a grave, en adultos que no han respondido adecuadamente a un tratamiento convencional o que no pueden recibirlo;
- Artritis idiopática juvenil en combinación con metotrexate. Se administra a niños con un peso corporal de al menos 40 kg que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento con metotrexate.



Según el observatorio de la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta con el medicamento Golimumab bajo las siguientes presentaciones:

Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto activo golimumab – DIGEMID

RS	MARCA	FORMA FARMACEUTICA	PRECIO POR UNIDAD
BE00764	<u>SIMPONI 50</u> mg/0.5 ml	SOLUCION INYECTABLE	S/. 4803.54
BE00966	<u>SIMPONI® 12.5</u> mg/1mL	SOLUCION INYECTABLE	S/. 4803.54

Fuente: Dirección General de Medicamentos y Drogas. Elaboración propia

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de golimumab en pacientes con artritis psoriásica refractaria a FARMES, etanercept e infliximab.

Se utilizó el motor de búsqueda Pubmed empleando el algoritmo mostrado en la subsección B y los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, en línea con los criterios de elegibilidad.



Para la búsqueda primaria se revisó en primer lugar la información disponible por entes reguladoras y normativas de autorización comercial como la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos, la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID) en el Perú.



Seguidamente, se emplearon los motores de búsqueda de los metabuscadores Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), Epistemonikos y Health Systems Evidence (HSE). Asimismo, se buscó información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, National Guideline Clearinghouse (NGC) de Estados Unidos, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) de Canadá, Scottish Medicines Consortium (SMC) de Escocia, Haute Autorité de Santé (HAS) de Francia, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETS) de Colombia, el Instituto de efectividad clínica y sanitaria (IECS) de Argentina.



Finalmente, se realizó una búsqueda dentro de las bases de datos Pubmed, EMBASE, y The Web of Science que a su vez fue complementada con una búsqueda en www.clinicaltrials.gov y www.clinicaltrialsregister.eu para identificar estudios primarios en proceso que no hayan sido publicados aún, tanto en Estados Unidos como en Europa.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

Tipos de publicación



- Clinical Trial, Phase III
- Randomized Controlled Trial
- Research Support, Non-U.S. Gov't

Términos MeSH

- Antibodies, Monoclonal/administration & dosage
- Antibodies, Monoclonal/adverse effects
- Antibodies, Monoclonal/therapeutic use
- Antirheumatic Agents/administration & dosage
- Antirheumatic Agents/adverse effects
- Antirheumatic Agents/therapeutic use
- Arthritis, Psoriatic/drug therapy
- Arthritis, Psoriatic/radiography
- Dose-Response Relationship, Drug
- Double-Blind Method
- Drug Therapy, Combination
- Follow-Up Studies
- Methotrexate/therapeutic use
- Severity of Illness Index
- Treatment Outcome



Sustancias

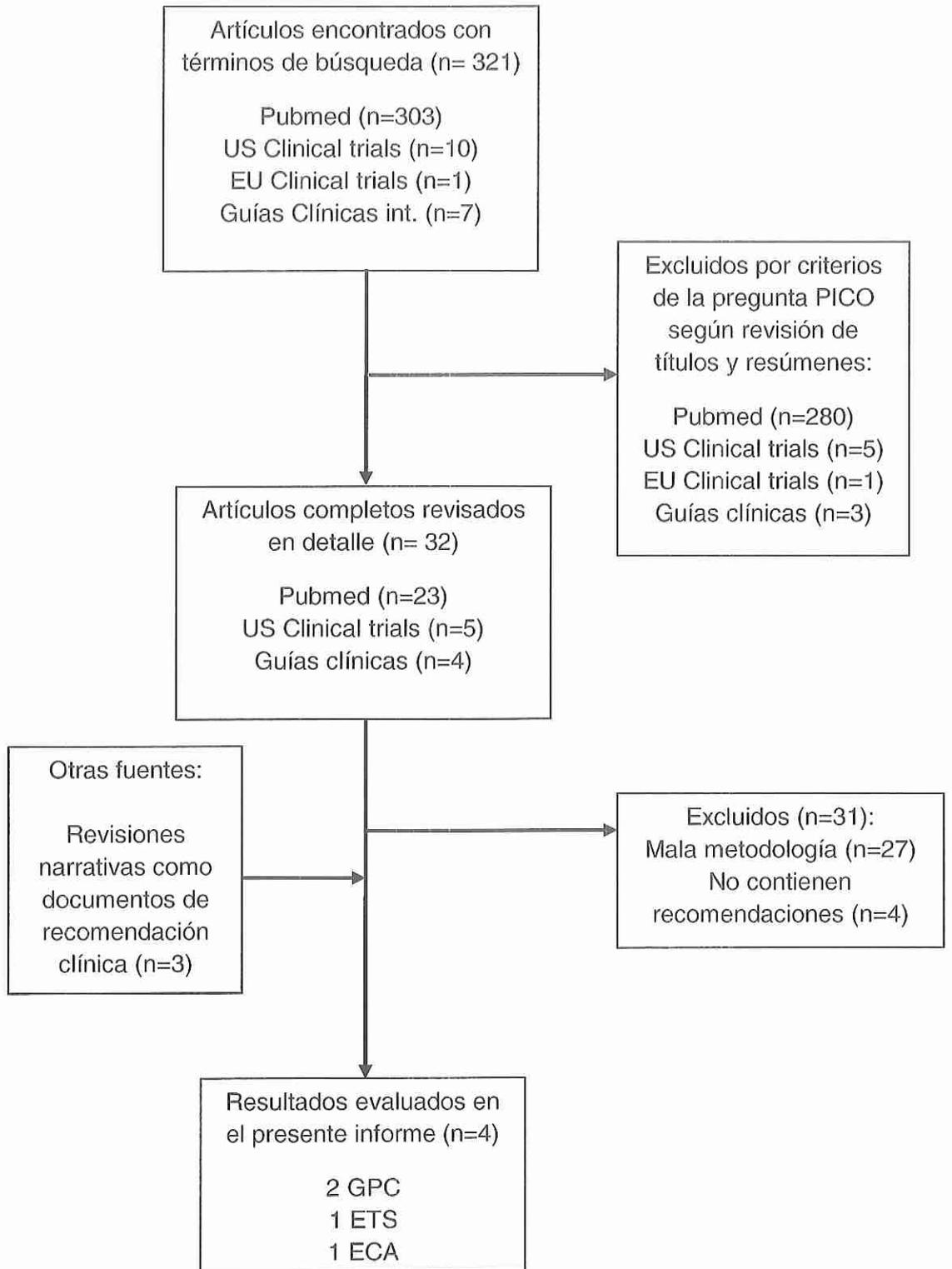
- Antibodies, Monoclonal
- Antirheumatic Agents
- golimumab
- Simponi
- Placebo
- Methotrexate

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o metaanálisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA





A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de Golimumab en pacientes con artritis psoriásica refractarios a FARMES, etanercept e infliximab.

Guías de práctica clínica (GPC): Se encontraron 4 GPC de grupos evaluadores a nivel internacional como lo son la GPC de SIGN 2010, de NGC 2011, de la Sociedad Británica de Reumatología 2012, de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR por sus siglas en inglés) 2015 y del Colegio Americano de Reumatología del 2015. De estas guías clínicas, sólo la guía de la NGC 2011 "Pautas para el manejo de psoriasis y artritis psoriásica" contuvo recomendaciones acerca del uso de Golimumab en artritis psoriásica. Se describieron únicamente la guía de la NGC 2011 por contener recomendaciones con golimumab, y la guía EULAR 2015 por ser la más reciente y establecer así cual es la recomendación más actual para el manejo de PsA.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS): Se encontró la ETS de NICE 2011 "Golimumab para el tratamiento de artritis psoriásica"

Ensayos clínicos: Las recomendaciones de la GPC de NICE mencionan el estudio GO-REVEAL. Kavanaugh et al. 2009 "Golimumab, a new Human Tumor Necrosis Factor α Antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in Psoriatic Arthritis". Adicionalmente se describen tres publicaciones más (Kavanaugh et al., 2012; Kavanaugh et al., 2013; Kavanaugh et al., 2014) en los que se evaluó golimumab a largo plazo en estudios de seguimiento hasta por 5 años posteriores al GO-REVEAL.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) 2015 - "European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update" (3)

La presente guía es una actualización de la versión anterior del 2012, la cual describe el manejo de artritis psoriásica según los estándares europeos. Llama la atención que al año 2015, no exista una recomendación específica para el uso específico de Golimumab u otros anti-TNFs. Por lo tanto, a continuación describimos todas las recomendaciones de esta guía para el manejo de PsA con niveles de evidencia y grados de recomendación según la escala de CEBM de la Universidad de Oxford. Tal como se describe en la Tabla , "en pacientes que no respondan adecuadamente a un FARMES³, se debe considerar el cambio a otro FARMES incluyendo el cambio entre

los mismos inhibidores TNF”. Esta recomendación tiene nivel de evidencia 1b (basado en ensayos controlados aleatorizados con intervalo de confianza estrecho) y grado de recomendación B (moderado: es probable que mayor investigación tenga un impacto importante en la certeza de estimación del efecto y puede cambiar el efecto; basado en un único estudio de buena calidad o varios estudios con limitaciones).

Tabla N° 02 – Recomendaciones EULAR para el manejo de PsA con niveles de evidencia y grados de recomendación

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
“El tratamiento debe estar dirigido a lograr la remisión o alternativamente una actividad baja o mínima, con el monitoreo regular y terapia de rehabilitación apropiada”	1b	A
“En pacientes con PsA, se puede emplear AINES ¹ para el alivio de síntomas y signos musculoesqueléticos.”	1b	A
“En pacientes con artritis periférica, particularmente en aquellos con articulaciones hinchadas, daño estructural en la presencia de inflamación, y/o otras manifestaciones extra-articulares clínicamente relevantes, FARMEcs ² en las etapas tempranas, con preferencia del uso en aquellos con compromiso dermal relevante.”	3 1b	B
“Inyecciones localizadas de glucocorticoides deben ser consideradas como terapia adyuvante en PsA; glucocorticoides sistémicos deben ser usados con cautela a dosis mínima requerida.”	3b 4	C
En pacientes con artritis periférica y respuesta inadecuada a al menos un FARMEcs ² , la terapia con un FARMEb ³ , usualmente un inhibidor TNF	1b	B
En pacientes con artritis periférica y respuesta inadecuada a al menos un FARMEcs ² , en quienes al terapia con FARMEb ³ no es apropiada, se puede considerar un FARMEcs ² dirigido como un inhibidor fosfodiesterasa 4.	1b	B
En pacientes con entesitis activa y/o dactilitis y respuesta insuficiente a AINES o inyecciones localizadas de glucocorticoides, se debe considerar terapia con FARMEb ³ , lo cual es un inhibidor TNF de acuerdo a la práctica clínica actual.	1b	B
En pacientes con enfermedad axial predominante que es activa y tiene respuesta insuficiente a AINES ¹ , la terapia con FARMEb ³ , lo cual es un inhibidor TNF de acuerdo a la práctica clínica actual.	1b	B
En pacientes que no respondan adecuadamente a un FARMEb ³ , se debe considerar el cambio a otro FARMEb incluyendo el cambio entre los mismos inhibidores TNF.	1b	B

Fuente: Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) 2015. Elaboración propia.

¹ Anti-inflamatorios no-esteroides

² Fármacos-antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos convencionales

³ Fármacos-antirreumáticos modificadores de enfermedad biológicos

National Guidelines Clearinghouse (NGC) 2011 - “Pautas para el manejo de psoriasis y artritis psoriásica” (4)

Esta guía cuenta con recomendaciones para el uso de golimumab en artritis psoriásica moderada a severa, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante. La dosis recomendada es de 50mg cada 4 semanas vía subcutánea. Los autores describen que la eficacia para artritis psoriásica es del 51% a la semana 14 en el puntaje ACR 20.

El grado de fuerza de la recomendación es A; nivel de evidencia I, a partir de datos provenientes de ensayos clínicos fase 3 según la descripción de la guía. Los estudios referenciados que apoyan esta recomendación son Kurd & Gelfand 2009. Al revisar este estudio individualmente, se encuentra que se trata de un estudio descriptivo de la prevalencia de psoriasis en adultos en los Estados Unidos. No se evidencia ninguna intervención con golimumab en dicho estudio, por lo que no sustenta la recomendación realizada por la guía. Asimismo, la metodología de la guía no es adecuada al no contar con una descripción clara de la elaboración de sus recomendaciones.



ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA

Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud (NICE), Reino Unido - “Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis”, 2011

Los investigadores de NICE proponen a Golimumab como opción de tratamiento para artritis psoriásica activa o progresiva en adultos únicamente si es usado como otro de los tratamientos inhibidores del factor de necrosis tumoral, tal como se describe en su evaluación de tecnología NICE 199 “*Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis*”; y si el fabricante provee la dosis de 100mg de golimumab al mismo costo que la dosis de 50mg.

Sin embargo, el grupo evaluador de NICE, consideró que la evidencia existente no es lo suficientemente robusta para confirmar diferencias entre golimumab y otros inhibidores de TNF clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente. A pesar que golimumab no resultó tan costo-efectiva como Etanercept, la estimación del costo-efectividad de golimumab 50 mg frente a infliximab o adalimumab es comparable. La efectividad clínica de golimumab considerada por el grupo NICE, proviene del ECA fase 3, llamado GO-REVEAL del 2009; los resultados de este ECA se describirán más adelante en la sección de ensayos clínicos. NICE consideró que este estudio fue de buena calidad metodológica pero sin embargo, la limitación principal de este ECA fue la pequeña muestra de pacientes y la corta duración del estudio. El fabricante tampoco alcanzó datos acerca de eventos adversos a largo plazo.

Al no existir comparaciones directas (head-to-head) entre golimumab y otros inhibidores TNF, el fabricante presentó una comparación indirecta entre tratamientos incluyendo siete ensayos clínicos: el GO-REVEAL (golimumab), dos estudios de Mease et al 2000 y 2004 (etanercept); el IMPACT e IMPACT 2 (infliximab); el ADEPT (adalimumab) y el estudio de Genovese et al 2007. En cada ensayo, se evaluó la



eficacia y seguridad de los inhibidores TNF etanercept, adalimumab e infliximab versus placebo. NICE observó que existieron similitudes en las comparaciones entre tratamientos con respecto al nivel basal de grado de severidad de enfermedad. Sin embargo hubo diferencias en la proporción de participantes evaluados al nivel basal así como en la severidad de la enfermedad de los participantes.

Los desenlaces de las comparaciones indirectas incluyeron la respuesta PsARC, cambio en puntaje HAQ tras una no-respuesta a PsARC y cambio en puntaje HAQ tras respuesta a PsARC y el cambio en puntaje PASI. En la comparación indirecta de tratamientos, se observó que de los cuatro anti-TNFs, golimumab fue asociado con la tercera mejor respuesta a PsARC y cambios absolutos en PASI desde los niveles basales. De los cuatro anti-TNFs, golimumab obtuvo el menor cambio en puntaje HAQ a partir de niveles basales (para casos tras la no-respuesta a PsARC y tras respuesta a PsARC). El metaanálisis de comparaciones indirectas tuvo limitaciones tales como la diferencia entre las poblaciones de cada ensayo, con respecto a la severidad de la enfermedad y cantidades de FARMES recibidos previamente.

Basado en la evidencia presentada por esta ETS, se puede concluir, que a pesar que existe una recomendación de uso de golimumab para artritis psoriásica activa o progresiva, NICE no encontró diferencias en eficacia entre golimumab y sus similares inhibidores anti-TNF como lo son etanercept, infliximab o adalimumab para el tratamiento de la condición mencionada.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Se ha encontrado a la fecha el estudio GO-REVEAL, el cual es el ECA pivotal de fase III de Kavanaugh et al., 2009, el cual evalúa el uso de dos dosis de golimumab (50mg y 100mg) a corto plazo, auspiciado por Janssen Biotech. En los años posteriores se realizaron tres publicaciones más de los mismos autores (Kavanaugh et al., 2012 (6); Kavanaugh et al., 2013 (7); Kavanaugh et al., 2014 (8)) en los que se evaluó golimumab a largo plazo en los mismos grupos de pacientes en estudios de seguimiento hasta por 5 años posteriores al GO-REVEAL. En esta sección se describirá en primer lugar el GO-REVEAL, para luego pasar a comparar los resultados con las publicaciones de seguimiento los cuales fueron resumidos en una tabla a final de la sección.



Estudio GO-REVEAL. Kavanaugh et al. 2009 – “Golimumab, a new Human Tumor Necrosis Factor α Antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in Psoriatic Arthritis” (9).



El estudio GO-REVEAL fue un ensayo clínico aleatorizado fase 3, multicéntrico, doble-ciego, y controlado con placebo, el cual tuvo el objetivo de reportar la eficacia y seguridad de golimumab luego de 24 semanas en artritis psoriásica. Se incluyeron pacientes con PsA activa, sin importar el uso de NSAIDs, siendo la PsA definida por la presencia de al menos 3 articulaciones blandas y 3 tumefactas, factor reumatoide negativo, al menos 1 sub-grupo de PsA y presencia de psoriasis en placa. Se excluyeron pacientes con uso previo de otro agentes anti-TNF, rituximab, natalizumab, FARMES y otros agentes citotóxicos. Se permitió el uso concomitante de AINES, metotrexate y corticoesteroides.



Se aleatorizaron 405 pacientes a tres brazos de intervención (proporción 1: 1.3: 1.3 por brazo) para recibir placebo, o golimumab 50mg o golimumab 100mg. La administración de golimumab se realizó a las semanas 0, 4, 8, 12, 16 y 20. Se realizó la aleatorización tras estratificar los participantes según el uso de metotrexate (si o no). El diseño del estudio fue un *crossover*: a la semana 16, aquellos pacientes que tengan menos del 10% de mejora en el número de las articulaciones blandas y tumefactas afectadas, escalan de dosis cambiando del grupo placebo a golimumab 50mg y de golimumab 50mg a golimumab 100mg (llamado por los investigadores “*early escape*”). Aquellos pacientes que asignados al grupo golimumab 100mg que no cumplan el criterio *early escape*, continúan recibiendo golimumab 100mg y no cambian de grupo. A partir de la semana 24, todos los pacientes reciben tratamiento activo con golimumab cada 4 semanas.



Con respecto a los desenlaces de eficacia a evaluar, los investigadores establecieron como objetivo primario la respuesta ACR 20⁴ a la semana 14. También se consideraron como desenlaces secundarios la respuesta ACR 50 y ACR 70, el puntaje PASI⁵, NAPSI⁶, PsARC⁷, y DAS28-CRP⁸. Asimismo se evaluó la presencia y severidad de entesitis usando la escala MASES modificada⁹ para PsA, y dactilitis usando una escala referencia de 0–3, en la que 0 es no dactilitis y 3 es dactilitis severa, en cada dedo de las manos y pies. No hay referencia del origen no validación de la escala. Los desenlaces actividad física y calidad de vida también fueron evaluados, los cuales



⁴ ACR: Criterio de Respuesta de Mejoría del Colegio Americano de Reumatología - indica un porcentaje específico de mejoría del paciente (i.e. del 20%, 50%, 70%) según el recuento de articulaciones blandas (68 articulaciones), recuento de articulaciones tumefactas (66 articulaciones) y reducción en al menos tres de cinco medidas adicionales (ej.: evaluación global del paciente y el médico del dolor, progresión de la enfermedad, actividad de la enfermedad, función física según HAQ y el nivel de proteína C reactiva).

⁵ PASI: Índice de Severidad en el Área Psoriásica, Escala de 0 a 72 puntos que expresa el nivel de la psoriasis del paciente según el tamaño, enrojecimiento, grosor y descamación.

⁶ Nail Psoriasis Severity Index– grado de severidad de la uña que representa la peor psoriasis en uña a niveles basales. Evaluado según criterio clínico de la severidad de uña psoriásica 0= sin enfermedad y 5=psoriasis muy severa.

⁷ Criterio de Respuesta a Artritis Reumatoide (PsARC en inglés) –Medida compuesta que toma en cuenta la auto-evaluación global del paciente y el puntaje de las articulaciones sensibles a palpación e hinchazón

⁸ DAS28-CRP en inglés – Puntaje de la actividad de la Enfermedad del sistema de puntaje europeo en una escala del 0 al 10, alternativo al ACR que mide el recuento de articulaciones sensibles e hinchadas, el nivel de la salud general evaluado por el mismo paciente y la cantidad de marcadores inflamados circulando.

⁹ Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) Index (15) – Índice modificado para PsA para incluir fasciitis plantar siendo la escala de 0 a 15.



representan los de mayor relevancia para la pregunta PICO establecida en el presente dictamen. Estos se midieron a la semana 14 a través del índice HAQ¹⁰ y el cuestionario SF-36¹¹. Con respecto a la seguridad, se consideraron eventos adversos, análisis de laboratorio rutinarios y la presencia de anticuerpos a golimumab.

El objetivo primario fue la proporción de pacientes que alcancen una respuesta ACR20 a la semana 14. Los objetivos secundarios incluyeron respuestas o cambios en los puntajes de las escalas mencionadas a la semana 14 y a la 24. Estos fueron por ejemplo, al menos un 75% de mejora en la escala PASI y cambios en el puntaje del SF-36 a la semana 14; la respuesta ACR20 y cambio en la escala HAQ entre otros. Las diferencias entre grupos fueron evaluados empleando un test de Cochran-Mantel-Haenszel de ambos lados para variables discretas o un análisis de varianza de dos lados para parámetros continuos.



Se reportaron los resultados de los tres grupos por separado (placebo, golimumab 50mg y golimumab 100mg), así como de los grupos de golimumab 50mg y 100mg combinados. No se buscaron diferencias entre los grupos golimumab 50mg y golimumab 100mg. Las diferencias entre placebo y golimumab combinado tuvieron que ser estadísticamente significativas para poder realizar comparaciones entre los grupos golimumab 50mg y 100mg por separado versus placebo. Se realizaron post-hoc análisis para evaluar el impacto de MTX en las respuestas ACR y PASI.



Así, los resultados presentaron un total de 405 pacientes aleatorizados, sin diferencias en las características basales entre los grupos a evaluar. El 11% (12 de 113 pacientes) de participantes del grupo placebo abandonó el estudio, así como el 6% (9 de 146 pacientes) del grupo golimumab 50mg, y 2% (4 de 146 pacientes) del grupo golimumab 100mg.



Los resultados de los objetivos primarios y secundarios se resumieron en la Tabla 1, descrita a continuación. Asimismo, en la tabla mencionada, se incluyeron los resultados de los estudios de seguimiento del GO-REVEAL al año, a los 2 años y a los 5 años de tratamiento a modo de comparación para los mismos desenlaces. Así, a la semana 14 se observaron 74 de 146 pacientes (51%) que alcanzaron el objetivo primario en el grupo de golimumab 50mg, así como 66 de 146 (66%) en el grupo de golimumab 100mg, siendo ambos resultados estadísticamente significativos ($p < 0.001$) en comparación con placebo. Estos resultados fueron independientes del uso de metotrexate ($p < 0.66$). A la semana 24 (principal objetivo secundario), el porcentaje de pacientes respondedores a ACR20 en golimumab 50mg aumentó a 52% (diferencia de 1% respecto a la semana 14) y disminuyó a 61% (diferencia del 5% respecto a la semana 14) en golimumab 100mg. Paralelamente, en el grupo placebo respondieron solo 12% de los pacientes (14 of 113) en ambas comparaciones con golimumab, siendo ambos resultados estadísticamente significativos ($p < 0.001$). Se menciona que los resultados para las respuestas de ACR50 y ACR70 fueron consistentes con los

¹⁰ Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ en inglés) - Cuestionario auto-administrado el cual mide dos dimensiones del estado de salud del paciente en una escala del 0 al 3 (0=habilidad para moverse sin dificultad; 3=incapaz de funcionar) incluyendo discapacidad y dolor físico

¹¹ SF-36 -- Escala de calidad de vida con la cual se evaluaron solo dos dominios: actividad física (PCS score) de 0 -100 puntos y mental (MCS score) de 0 -100 puntos

resultados del ACR20 en ambos momentos de evaluación, más no se presentan las proporciones exactas de pacientes respondedores.

A pesar que los resultados del objetivo primario sugieren una mejora de la enfermedad en el paciente, el presente Dictamen consideró que estos no reflejan una mejora clínicamente significativa del estado del paciente por las razones que se describirán a continuación. Los desenlaces considerados como secundarios por los investigadores del estudio, son los de mayor relevancia para la evaluación de nuestra pregunta PICO, ya que sus resultados se traducen en una diferencia real desde la perspectiva del paciente como lo son cambios en la función, movilidad, y calidad de vida. Así, se reportaron las escalas de actividad física (medido por el puntaje HAQ), calidad de vida (medido por la escala SF-36) a la semana 14 y la escala DAS-28, usada frecuentemente en la práctica clínica diaria en el contexto peruano.

El cambio promedio de puntaje HAQ a partir de niveles basales fue de 0.33 ± 0.55 para golimumab 50mg y de 0.39 ± 0.50 para golimumab 100mg, frente a -0.01 ± 0.49 para el grupo placebo, siendo ambas comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Asimismo, en ambos grupos golimumab 50mg y 100mg se observó un aumento, aunque mínimo, de la calidad de vida evidenciado por el cambio promedio de puntaje en la escala SF-36 de 6.53 ± 8.88 para golimumab 50mg y 7.85 ± 9.55 para golimumab 100mg frente a 0.63 ± 7.68 para placebo medido por el SF-36 a la semana 14. Con respecto al cambio promedio en puntaje DAS-28-CRP, se reportó cambio mínimo a favor de cada grupo de golimumab frente a placebo tanto a la semana 14 como a la 24. Los resultados a la semana 14 del cambio promedio en el DAS28-CRP fueron -1.49 ± 1.19 para golimumab 50mg, -1.41 ± 1.19 para golimumab 100mg en comparación a -0.19 ± 0.81 en el grupo placebo. A la semana 24 el cambio promedio para el mismo desenlace fue 0.12 ± 1.01 para golimumab 50mg, 1.53 ± 1.38 para la dosis de 100mg y 1.67 ± 1.13 para placebo. En otras palabras, estos resultados se traducen en cambios mínimos de la calidad de vida y actividad física del paciente (diferencias promedio de menos de 2 puntos en escalas de pequeñas de medición).

Para los desenlaces de seguridad, se evaluaron los eventos adversos a la semana 24 con lo que se observó que el 59% (67 de 113) de los pacientes del grupo placebo, 68% (99 de 146) del grupo de 50mg y 65% (95 de 146) del grupo 100mg sufrieron eventos adversos. No se reportó la significancia estadística de estas comparaciones, por lo que los resultados acerca de la seguridad de golimumab frente a placebo son inciertos. Se detalla que los eventos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis e infecciones de tracto respiratorio superior. No se observaron diferencias de eventos adversos entre ambas dosis de golimumab.

En conclusión, este ECA fase III, provee el mejor nivel de evidencia disponible para la pregunta PICO en evaluación y es la base de las recomendaciones principales de la ETS de NICE mencionada anteriormente. Cabe mencionar que la población incluida en este estudio consta de pacientes que no han recibido previamente otros anti-TNFs, rituximab u otros tratamientos anti-reumáticos (FARMES) mencionados en los criterios de exclusión. Por lo tanto, la evidencia presentada por este estudio constituye evidencia indirecta para nuestra pregunta PICO, en la cual la población es refractaria a



dos o más líneas de tratamiento. Con respecto a los resultados, por un lado para el objetivo primario (la escala ACR 20), el análisis encontró diferencias a favor de los grupos de golimumab frente a placebo, sin embargo estos no se traducen en verdaderos cambios desde la perspectiva del paciente ya que no miden aspectos de la vida diaria del paciente como lo son calidad de vida, función, movilidad o discapacidad. Adicionalmente, los datos de los objetivos secundarios (las escalas ACR50 y ACR70) son mencionadas como congruentes con los resultados del ACR 20, más no se reportan las cifras concretas por lo que dicha congruencia no es corroborable. Por otro lado, los desenlaces secundarios de mayor relevancia clínica para el paciente como el nivel de actividad física (medido por el puntaje HAQ), calidad de vida (medido por la escala SF-36) y el puntaje DAS-28, mostraron que las diferencias entre la terapia con golimumab y placebo (aunque estadísticamente significativas) son mínimas, de menos de 2 puntos en promedio. Al ser de naturaleza subjetiva, están sujetas al sesgo de información y de observador, por lo que se incrementa la probabilidad de introducir sesgo en la medición de estos desenlaces. Finalmente, al no reportar la significancia estadística de los resultados de seguridad encontrados, es difícil establecer si golimumab es más seguro o no que placebo, por lo que no está claro el balance riesgo-beneficio de golimumab en comparación con placebo o sus similares.

A continuación, describiremos las tablas comparativas con los resultados del GO-REVEAL y estudios de seguimiento a largo plazo de los mismos grupos de pacientes. A partir de la semana 24 en adelante, todos los pacientes que aún recibían placebo pasaron a recibir golimumab a dosis de 50mg. Los estudios de seguimiento de GO-REVEAL son tres: al año (semana 52), a los dos años (semana 104) y a los cinco años (semana 256). Entre las semanas 24 y 52, se mantuvo el ciego en los grupos de tratamiento. Seguidamente, a partir del año de tratamiento en adelante, se rompe el ciego y los pacientes pasaron a recibir golimumab 50mg o 100mg de manera abierta, escalando de dosis basado en el criterio del investigador. Los pacientes que ya se encontraban en el grupo de golimumab 100mg se mantuvieron en el mismo grupo sin escalar a mayores dosis. Para las evaluaciones de seguimiento, se continuó reportando los resultados por intención a tratar y se empleó imputación múltiple para los datos incompletos. En las Tablas 2, 3 y 4 se observan los resultados de los grupos placebo, golimumab 50mg y golimumab 100mg según el tiempo de seguimiento y los desenlaces de interés de nuestra pregunta PICO que son la escala DAS28-CRP, la calidad de vida medido por la SF-36, la actividad física medido por el HAQ score y como desenlaces intermedios las escalas de mejoría ACR20 y ACR50.

En la escala DAS28-CRP, el rango fue de 0 a 72 puntos, observándose para la dosis de 50mg una reducción de 1.5 puntos a los 3.5 y 6 meses de tratamiento y de alrededor de 2 puntos para el resto de evaluaciones al año, dos y cinco años de tratamiento (Tabla). En comparación con placebo, existe una diferencia estadísticamente significativa (Tabla), sin embargo, al contrastar los estudios de seguimiento se resaltan dos aspectos: 1) el cambio es pequeño tomando en cuenta el amplio rango de la escala, por lo que el efecto del tratamiento no se vería reflejado de manera considerable desde la perspectiva del paciente y 2) a largo plazo (a 5 años de tratamiento) la magnitud del efecto es casi la misma que al inicio del primer estudio. Al término de 5 años, de tratamiento se esperaría una reducción mayor del puntaje



DAS28-CRP que se traduzca en una mejora clínicamente relevante para el paciente, sobretodo dado la naturaleza crónica de la enfermedad. Este mismo patrón se observa posteriormente para todos los otros desenlaces que serán descritos a continuación.

Es notorio además, que con respecto a las escalas ACR50 y ACR70, no se reportaron los niveles basales de referencia en ninguno de los estudios. Por lo tanto, no es posible conocer la magnitud de mejora en la escala al no tener un punto de referencia; en el caso de los grupos golimumab 50mg y 100mg, una proporción de más del 50% de respondedores que alcanzaron un ACR20 y ACR50 (Tabla), carece de significado al no tener punto de comparación al inicio del tratamiento. El caso es el mismo para las escalas SF-36 y HAQ score en las cuales tampoco se reportaron los puntajes al inicio del GO-REVEAL. Adicionalmente se debe resaltar que para las escalas ACR50 y ACR70 se reportaron los resultados en gráficas más no se especifica el número concreto de respondedores, por lo que solo se pudo aproximar el porcentaje de estos a partir de la gráfica (Tabla). Finalmente con respecto a este desenlace, cabe mencionar que al comparar los resultados entre placebo (Tabla) y golimumab 50mg (Tabla) o 100mg (Tabla) a partir del año de seguimiento, se observa que las proporciones de respuesta son muy similares. Esto podría deberse a la ruptura del ciego a partir de la semana 52.

Con respecto a la calidad de vida, la escala SF-36 no fue evaluada a los dos años y para el GO-REVEAL a las 24 semanas solo se reportó el componente físico más no mental como si lo hacen los estudios de seguimiento. Llama la atención que solo se reportaran los valores basales de calidad de vida en el estudio a las 52 semanas más no para las evaluaciones posteriores. En este caso, los cambios promedio de calidad de vida para la dosis de 50mg fueron de 9.87 ± 9.51 para el componente físico (PCS en inglés) y 3.95 ± 11.73 para el componente mental (MCS en inglés), siendo cada componente una escala de 0 a 100 puntos (Tabla). Es decir, al año de tratamiento, los participantes del grupo 50mg golimumab mejoraron en promedio su calidad de vida de 33.03 puntos a 42.90 puntos con lo que respecta al ámbito físico y de 45.36 a 49.31 puntos en el ámbito mental, lo cual es un cambio muy pequeño en una escala de rango amplio. En comparación con placebo, el cambio promedio fue muy similar entre este (Tabla 2) y ambas intervenciones activas (Tabla 3 y 4) tanto a corto como a largo plazo. No se reportó la significancia estadística para ninguna comparación a partir del año de tratamiento.

Para la escala HAQ de actividad física, se observa que el cambio promedio al año de tratamiento fue 0.41 puntos en la escala de 0 al 3 a dosis de 50mg, es decir que el puntaje aumentó de 0.9 a 1.31 puntos (Tabla 3). A los dos y cinco años de tratamiento, el cambio promedio fue de 0.6 puntos para ambas evaluaciones en el tiempo. Considerando que en esta escala, 0 es la habilidad para moverse sin dificultad y 3 es la incapacidad de funcionar, el aumento del puntaje significa un empeoramiento en la actividad física en el grupo y esto se mantiene hasta los 5 años de evaluación. En comparación con placebo, el cambio promedio fue asimismo casi igual entre este (Tabla 2) y ambas intervenciones activas (Tabla 3 y 4) tanto a corto como a largo plazo. No se reportó la significancia estadística para ninguna comparación a partir del año de tratamiento.



En general, para resultados al año, a los dos y cinco años de tratamiento de todos los desenlaces, se excluyeron del reporte de resultados a los pacientes con menos de 0.3 unidades de respuesta para la escala de actividad física HAQ. Aún sin tomar en cuenta la falta de valores basales en las escalas SF-36 y HAQ, se puede observar que los cambios promedio en todas las escalas evaluadas se mantienen constantes a largo plazo, es decir, no se observa una mejora progresiva del estado del paciente de alguna de las escalas evaluadas a través del tiempo. En la Tabla 5 se puede observar el mismo patrón; incluso a una dosis mayor (100mg), no se observa un cambio clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente en las escalas evaluadas a corto y largo plazo. No se reportó la significancia estadística para ninguna comparación de ninguno de los desenlaces a partir del año de tratamiento, momento en el cual se rompe el diseño doble-ciego y se introduce un sesgo en los resultados. Sobre todo en estos resultados a largo plazo es que se observa que las proporciones de pacientes respondedores son casi iguales entre placebo, golimumab 50mg y 100mg. Así en conclusión, los cambios observados para los desenlaces evaluados son pequeños tomando en cuenta la amplitud del rango de las escalas empleadas, por lo que los efectos del tratamiento no se verían reflejados de manera considerable desde la perspectiva del paciente. Asimismo, a largo plazo (i.e. 5 años de tratamiento) la magnitud del efecto es casi la misma que al inicio del GO-REVEAL; al término de 5 años de tratamiento se esperaría un cambio de mayor magnitud en las escalas evaluadas que finalmente se traduzcan en una mejora clínicamente relevante para el paciente, sobretodo dado la naturaleza crónica de la enfermedad.





Tabla Nº 03 - Resumen de resultados del estudio GO-REVEAL 2009 y de seguimiento a largo plazo (Placebo)

Placebo (n=113)	Tiempo de evaluación	Basal DAS28-CRP ¹²	Cambio promedio DAS28-CRP	Basal SF-36 ¹³	Cambio promedio SF-36	Basal HAQ score ¹⁴	Cambio promedio HAQ score	Basal ACR20	ACR20	Basal ACR50	ACR50
		GO REVEAL	Semana 14 (3.5 meses)	4.4 ± 1.1	-0.18 ± 0.78 27/113 (24%) ^a	No se reportó	No se evaluó	No se reportó	No se evaluó	No se reportó	Aprox 10% ^β
	Semana 24 (6 meses)		-0.12 ± 0.97 27/113 (24%) ^a		0.63 ± 7.68 (no se reporta n) ^a		PCS -0.01 ± 0.49 (no se reporta n) ^a		Aprox 18% ^β		Aprox 2% ^β
3 Estudios de Seguimiento	Kavanaugh et al 2012 Semana 52 ^β (1 año)	4.96 ± 1.10	-1.67 ± 1.19 91/113 (80.5%) ^{#β}	PCS 31.93 ± 9.25 MCS 47.59 ± 10.69	PCS 8.25 ± 10.50 ^β MCS 3.69 ± 11.23 ^β	1.03 ± 0.55	0.37 ± 0.56 58/113 (51.3%) ^{§β}	No se reportó	74/113 (65.5%) ^β	No se reportó	44/113 (38.9%) ^β
	Kavanaugh et al 2013 Semana 104 (2 años)	4.9 ± 1.0	3.1 ± 1.3* 87/113 (77.0%)	No se evaluó	No se evaluó	1.0 ± 0.5	0.7 ± 0.7* 61/113 (54.0%) [§]	No se reportó	71/113 (62.8%) ^β	No se reportó	52/113 (46.0%) ^β
	Kavanaugh et al 2014 Semana 256 (5 años)	4.9 ± 1.0	3.0 ± 1.4	No se reportó	PCS 8.1 ± 10.9 MCS 3.3 ± 11.1	1.0 ± 0.5	0.7 ± 0.6* 59/113 (52.1%) [§]	No se reportó	71/113 (62.8%) ^β	No se reportó	49/113 (43.4%) ^β

a= estadísticamente significativo p<0.001

§= solo se reportaron pacientes con más de 0.3 unidades de respuesta de mejora

#= los respondedores fueron predefinidos como pacientes en quienes se observó una respuesta buena o moderada al DAS28-CRP

*= El intervalo corresponde al puntaje promedio en la escala DAS28-CRP, no se reporta el cambio promedio.

β=no se reportó la significancia estadística

Fuente: Estudio GO-REVEAL. Kavanaugh et al. 2009 – "Golimumab, a new Human Tumor Necrosis Factor α Antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in Psoriatic Arthritis. *Elaboración propia.*

¹² DAS28-CRP -- Escala del 0-10 puntos

¹³ SF-36 -- Escala de calidad de vida con dos dominios: PCS score de 0 -100 puntos y MCS score de 0 -100 puntos

¹⁴ HAQ score -- Escala de actividad física de 0-3 puntos



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 085-SDEPHY DETS-IETSI-2016
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE GOLIMUMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIASICA REFRACTARIOS
 A FARMES, ETANERCEPT E INFILIXIMAB



Tabla N° 04 – Resumen de resultados del estudio GO-REVEAL 2009 y de seguimiento a largo plazo (golimumab 50mg)

Dosis 50mg (n=146)	Tiempo de evaluación	Basal DAS28-CRP ¹⁵	Cambio promedio DAS28-CRP	Basal SF-36 ¹⁶	Cambio promedio SF-36	Basal HAQ score ¹⁷	Cambio promedio HAQ score	Basal ACR20	ACR20	Basal ACR50	ACR50
GO-REVEAL	Semana 14 (3.5 meses)	4.4 ± 1.1	-1.49 ± 1.19 96/146 (66%) ^a	No se reportó	No se evaluó	No se reportó	No se evaluó	No se reportó	74/146 (51%) ^a	No se reportó	Aprox 30%
	Semana 24 (6 meses)	1.1	-1.53 ± 1.38 94/146 (64%) ^a	PCS 33.03 ± 10.68 MCS 45.36 ± 12.23	PCS 6.53 ± 8.88 (no se reporta n) ^a	0.33 ± 0.55 (no se reporta n) ^a	0.41 ± 0.53 73/146 (50%) ^{\$}	No se reportó	76/146 (52%) ^a	No se reportó	Aprox 30%
3 Estudios de Seguimiento	Kavanaugh et al 2012 Semana 52 ^β (1 año)	4.96 ± 1.10	-2.02 ± 1.34 119/146 (81.5%) [#]	No se evaluó	No se evaluó	0.98 ± 0.65	0.6 ± 0.6* 77/146 (52.7%) ^{\$}	No se reportó	98/146 (67.1%)	No se reportó	71/146 (48.6%)
	Kavanaugh et al 2013 Semana 104 (2 años)	5.0 ± 1.1	2.9 ± 1.3* 126/146 (86.3%)	No se evaluó	No se evaluó	1.0 ± 0.6	0.6 ± 0.6* 79/146 (54.1%) ^{\$}	No se reportó	98/146 (67.1%)	No se reportó	68/146 (46.6%)
	Kavanaugh et al 2014 Semana 256 (5 años)	5.0 ± 1.1	2.8 ± 1.2	No se reportó	PCS 8.8 ± 11.1 MCS 4.2 ± 11.8	1.0 ± 0.6	0.6 ± 0.6* 79/146 (54.1%) ^{\$}	No se reportó	96/146 (65.8%)	No se reportó	70/146 (47.9%)

a= estadísticamente significativo p<0.001

\$= solo se reportaron pacientes con más de 0.3 unidades de respuesta de mejora

#= los respondedores fueron predefinidos como pacientes en quienes se observó una respuesta buena o moderada al DAS28-CRP

*= El intervalo corresponde al puntaje promedio en la escala DAS28- CRP, no se reporta el cambio promedio.

β=no se reportó la significancia estadística para los resultados de ninguno de los desenlaces descritos.

Fuente: Estudio GO-REVEAL. Kavanaugh et al. 2009 – "Golimumab, a new Human Tumor Necrosis Factor α Antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in Psoriatic Arthritis. Elaboración propia.

¹⁵ DAS28-CRP -- Escala del 0-10 puntos

¹⁶ SF-36 -- Escala de calidad de vida con dos dominios: PCS score de 0 -100 puntos y MCS score de 0 -100 puntos

¹⁷ HAQ score -- Escala de actividad física de 0-3 puntos



DICTAMEN PRE JAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 085-SDEPPY -DETS-IETSI-2016
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE GOLIMUMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIASICA REFRACTARIOS
 A FARMES, ETANERCEPT E INFLIXIMAB



Tabla N° 05 - Resumen de resultados del estudio GO-REVEAL 2009 y de seguimiento a largo plazo (golimumab 100mg)

Dosis 100mg (n=146)	Tiempo de evaluación	Basal DAS28-CRP ¹⁸	Cambio promedio DAS28-CRP	Basal SF-36 ¹⁹	Cambio promedio SF-36	Basal HAQ ¹⁰ score	Cambio promedio HAQ score	Basal ACR20	ACR20	Basal ACR50	ACR50
GO-REVEAL	Semana 14 (3.5 meses)	4.4 ± 1.1	-1.41 ± 1.19 98/146 (67%) ^a	No se reportó	No se evaluó	No se reportó	No se evaluó	No se reportó	66/146 (45%) ^a	No se reportó	Aprox 25%
	Semana 24 (6 meses)		-1.67 ± 1.13 114/146 (78%) ^a		PCS 7.85 ± 9.55 (no se reporta n) ^a		0.39 ± 0.50 (no se reporta n) ^a		89/146 (61%) ^a		Aprox 38%
3 Estudios de Seguimiento	Kavanaugh et al 2012 Semana 52 (1 año)	4.89 ± 1.06	-1.20 ± 1.21 121/146 (82.9%) [#]	PCS 33.03 ± 10.68 MCS 45.36 ± 12.23	PCS 9.19 ± 10.29 MCS 4.84 ± 11.60	1.05 ± 0.62	0.43 ± 0.53 81/146 (55.5%) ^{\$}	No se reportó	104/146 (71.2%)	No se reportó	74/146 (50.7%)
	Kavanaugh et al 2013 Semana 104 (2 años)	4.9 ± 1.1	2.8 ± 1.2* 125/146 (85.6%)	No se evaluó	No se evaluó	1.1 ± 0.6	0.6 ± 0.6* 86/146 (58.9%) ^{\$}	No se reportó	102/146 (69.9%)	No se reportó	75/146 (51.4%)
	Kavanaugh et al 2014 Semana 256 (5 años)	4.9 ± 1.1	2.8 ± 1.2	No se reportó	PCS 8.2 ± 11.0 MCS 4.5 ± 11.2	1.1 ± 0.6	0.6 ± 0.6* 85/146 (58.2%) ^{\$}	No se reportó	102/146 (69.9%)	No se reportó	74/146 (50.7%)

a =estadísticamente significativo p<0.001

\$= solo se reportaron pacientes con más de 0.3 unidades de respuesta de mejora

#= los respondedores fueron predefinidos como pacientes en quienes se observó una respuesta buena o moderada al DAS28-CRP

* = El intervalo corresponde al puntaje promedio en la escala DAS28- CRP, no se reporta el cambio promedio

Fuente: Estudio GO-REVEAL. Kavanaugh et al. 2009 – "Golimumab, a new Human Tumor Necrosis Factor α Antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in Psoriatic Arthritis. Elaboración propia.

¹⁸ DAS28-CRP -- Escala del 0-10 puntos

¹⁹ SF-36 -- Escala de calidad de vida con dos dominios: PCS score de 0 -100 puntos y MCS score de 0 -100 puntos

V. DISCUSIÓN

En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con los FARMES tradicionales de primera línea como metotrexate, sulfasalazina, leflunomida y ciclosporina, así como FARMES biológicos como Etanercept e Infliximab, los cuales están disponibles en la institución en caso el paciente fracase a las primeras líneas de tratamiento con FARMES tradicionales. Golimumab es un inhibidor TNF (anti-TNF) al igual que sus similares etanercept e infliximab que comparte el mismo mecanismo de acción. La presente evaluación de tecnología sanitaria expone la evidencia científica encontrada a la fecha (Noviembre 2016) acerca de la eficacia y seguridad de golimumab en pacientes con artritis psoriásica refractarios a FARMES, etanercept e infliximab.

Se identificaron 5 GPC que describen el manejo de pacientes con artritis psoriásica como lo son las guías de SIGN 2010, de NGC 2011, de la Sociedad Británica de Reumatología 2012, EULAR 2015 y del Colegio Americano de Reumatología del 2015, una ETS de NICE 2011 y el ECA fase III GO-REVEAL de Kavanaugh et al., 2009. Esta última publicación contó con estudios de seguimiento adicionales, los cuales se consideraron para evaluación de la evidencia disponible para responder la pregunta PICO.

De las guías encontradas, solo una guía (NGC 2011) menciona a golimumab como alternativa de tratamiento para esta condición en evaluación, mientras que las demás incluyendo a la más actual (2015), no recomiendan a golimumab de forma preferencial a otras alternativas anti-TNF dentro del petitorio Farmacológico de EsSalud. La ETS de NICE 2011 evaluó la evidencia provista por el GO-REVEAL y un análisis de comparaciones indirectas entre golimumab y sus similares etanercept, infliximab y adalimumab, encontrando que no existen diferencias de eficacia y seguridad entre estos anti-TNFs. Cabe mencionar que los resultados del estudio GO-REVEAL, se basan en la intervención de Golimumab frente a placebo en una población que excluye a pacientes que han recibido previamente otros anti-TNFs, FARMES u otros tratamientos anti-reumáticos. Así, la evidencia presentada por este estudio constituye evidencia indirecta para nuestra pregunta PICO, en la cual la población es refractaria a dos o más líneas de tratamiento.

Al analizar individualmente los resultados del GO-REVEAL, se concluye que los resultados favorables encontrados para el objetivo primario no se traducen en verdaderos cambios desde la perspectiva del paciente ya que no miden aspectos de la vida diaria del paciente. Los objetivos secundarios ACR50 y ACR70 no son corroborables por falta de información de los puntajes basales al inicio del tratamiento. Al analizar los desenlaces secundarios de alta relevancia clínica para el paciente se observa que los cambios en el nivel de actividad física (medido por el puntaje HAQ), la calidad de vida (medido por la escala SF-36) y el puntaje DAS-28 son mínimas entre la terapia de golimumab y placebo considerando la amplitud del rango de las escalas.

Con respecto a la metodología, existe además, un alto riesgo de introducción de sesgo al tratarse de escala de medición subjetiva, por lo que estas diferencias encontradas podrían ser aún menores o incluso estadísticamente no significativas. Es importante



enfatar que para las escalas ACR 20 y 50 no se reportaron los niveles basales de referencia en ninguno de los estudios. Por lo tanto, no es posible conocer la magnitud de mejora en la escala al no tener un punto de referencia. Es de notar que a pesar de observar cambios en desenlaces secundarios como lo son las escalas ACR, estos no se condicen con cambios de la misma magnitud en desenlaces duros como lo son calidad de vida (SF-36) y actividad física (HAQ). La artritis psoriásica es una condición en la que el paciente se encuentra a menudo incapacitado de movilizarse o realizar funciones básicas diarias además de ser a menudo seniles. El efecto de un tratamiento como golimumab debe reflejarse en el cambio clínicamente significativo, en los factores que afectan su calidad de vida diaria y no únicamente en la mejora parcial de la hinchazón, tamaño, entre otros de las articulaciones que se miden con los criterios ACR.

Asimismo, tomando en consideración los estudios de seguimiento a largo plazo (i.e. 5 años de tratamiento) la magnitud del efecto es casi la misma que al inicio del tratamiento en el primer estudio (i.e. GO-REVEAL 2009); al término de 5 años de tratamiento se esperaría un cambio de mayor magnitud en las escalas evaluadas que finalmente se traduzcan en una mejora clínicamente relevante para el paciente, sobretodo dado la naturaleza crónica de la enfermedad. Con respecto a la seguridad del fármaco, hubo falta de información concreta con respecto a la significancia estadística de los resultados de seguridad. Por último, también es necesario considerar que el estudio que constituye la evidencia central (i.e. GO-REVEAL) junto con los de seguimiento, fueron financiados por la empresa desarrolladora del fármaco, lo cual es de importante relevancia sobre todo a partir de la semana 52, momento en el cual se vuelve etiqueta abierta.

Así, la relación riesgo-beneficio de golimumab en comparación con placebo u otros similares anti-TNF no es clara. El especialista en reumatología mencionado en la autoría del presente Dictamen, opina que aquellos pacientes que fallan fallado a dos fármacos anti-TNF, deben considerar una alternativa de diferente vía y mecanismo de acción. Así a la fecha (diciembre 2016), no se disponen de argumentos técnicos que justifiquen que golimumab suponga un beneficio adicional en relación al tratamiento actualmente utilizado con FARMES u otros anti-TNFs de igual mecanismo de acción incluidas actualmente en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



VI. CONCLUSIONES



- La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo identificar y evaluar hasta la actualidad, la evidencia científica respecto a la eficacia y seguridad de golimumab en pacientes con artritis psoriásica refractaria a FARMES, etanercept e infliximab.



- Se encontró que existen guías de práctica clínica para el tratamiento de artritis psoriásica, sin embargo de estas, solo una guía (NGC 2011) menciona a golimumab como alternativa de tratamiento para esta condición en evaluación. La ETS de NICE 2011 evaluó la evidencia provista por el ECA fase III GO-REVEAL del 2009 y un análisis de comparaciones indirectas entre golimumab y sus similares etanercept, infliximab y adalimumab, encontrando que no existen diferencias de eficacia y seguridad entre estos anti-TNFs.



- El estudio GO-REVEAL 2009 basa sus conclusiones favorables hacia golimumab según la evaluación de desenlaces intermedios para nuestra pregunta PICO (criterios ACR 20, 50 y 70), los cuales no reflejan una mejora clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente. Los desenlaces clínicamente relevantes como nivel de actividad física calidad de vida (medido por la escala SF-36) y el puntaje DAS-28 mostraron que solo existen diferencias mínimas entre la terapia de golimumab y placebo debido a la amplitud del rango en las escalas usadas.



- Al evaluar los estudios de seguimiento a largo plazo, es evidente la magnitud del efecto de golimumab es casi la misma al inicio del tratamiento y al término de 5 años de tratamiento en todos los desenlaces evaluados. Los resultados a largo plazo finalmente no se traducen en una mejora clínicamente relevante para el paciente, lo cual es imprescindible dada la naturaleza crónica de la enfermedad.
- No queda claro el balance riesgo-beneficio de golimumab en comparación con placebo o sus similares debido también a la falta de información concreta con respecto a la significancia estadística de los resultados de seguridad.
- No se dispone de evidencia suficiente para establecer que golimumab es superior a placebo u otros anti-TNFs., que comparten el mismo mecanismo de acción como etanercept, infliximab, a los cuales el paciente ya ha fallado previamente según los criterios establecidos en la pregunta PICO.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, no aprueba el uso de Golimumab para pacientes con diagnóstico

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 085-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE GOLIMUMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIASICA REFRACTARIOS
A FARMES, ETANERCEPT E INFILIXIMAB

de artritis psoriásica refractarios a FARMES, etanercept e infliximab. El presente Dictamen tendrá una vigencia de dos años a partir de la fecha de su publicación.



VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo patología, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Staff Mayo Clinic. Mayo Clinic Disease and Conditions: Rheumatoid Arthritis. [En línea] 2015. [Citado el: 6 de Septiembre de 2015.] <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/basics/definition/con-20014868>.
2. Rodgers, ED M y Bojke, L. Etanercept, Infliximab and Adalimumab for the Treatment of Psoriatic Arthritis: A systematic Review and Economic Evaluation. Southampton, UK: Health Technology Assessment, 2011.
3. Gossec, L, y otros. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Annals of Rheumatic Diseases. 2015, Vol. 0, págs. 1-12.
4. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. American Academy of Dermatology Work Group. 1, Julio de 2011, National Guideline Clearinghouse, Vol. 65, págs. 137-74.
5. Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud (NICE). golimumabimimumab for the treatment of psoriatic arthritis. Technology appraisal guidance. 2011, ta220.
6. Kavanaugh, Arthur, et al. Golimumab in Psoriatic Arthritis: One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis and Rheumatism. 2012, Vol. 64, 8.
7. Kavanaugh, Arthur, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. Annals of Rheumatic Diseases. 2013, Vol. 72, págs. 1777-1785.
8. Kavanaugh, Arthur, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomized, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). Annals of Rheumatic Diseases. 2014, Vol. 0, págs. 1-6.
9. Kavanaugh, Arthur, et al. Golimumab, a new Human Tumor Necrosis Factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2009, Vol. 60, 4.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 085-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE GOLIMUMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIASICA REFRACTARIOS
A FARMES, ETANERCEPT E INFLIXIMAB



10. RAND Corporation. 36 -Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions. [En línea] [Citado el: 10 de Diciembre de 2016.] http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html.

11. Bruce, Bonnie y Fries, James F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. Health and Quality of Life Outcomes. 2003, Vol. 1, 20.

