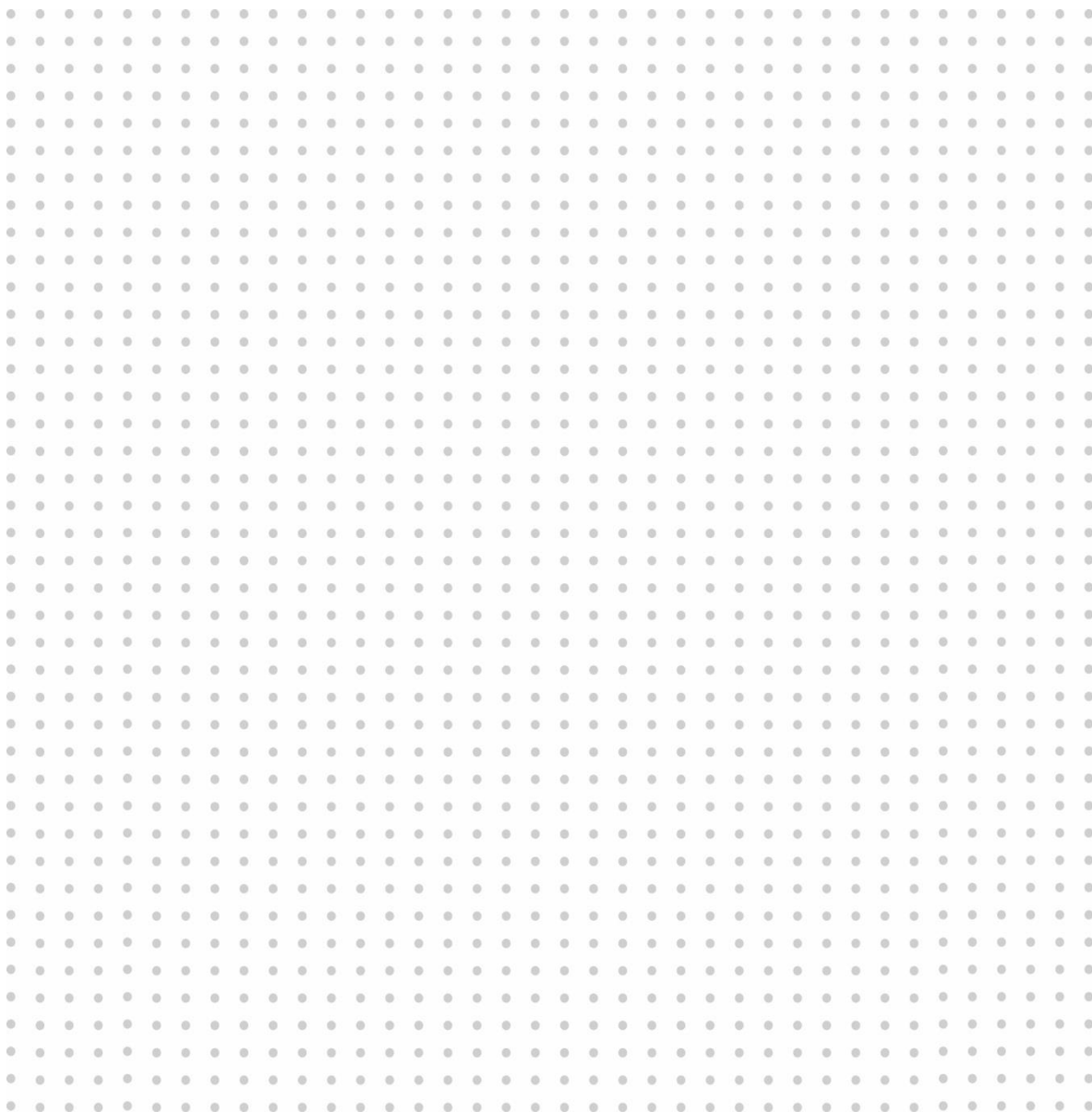




Subsecretaría de Salud Pública  
División de Planificación Sanitaria  
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
y Salud Basada en Evidencia

## INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

**Condición de Salud:** Colitis Ulcerosa

**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Adalimumab, azatioprina, golimumab, infliximab, mesalazina, lansoprazol, omeprazol, sulfasalazina y colestiramina.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.  
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Colitis Ulcerosa. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



## ÍNDICE

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. SOLICITUD.....                                                      | 5  |
| 2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....                                  | 5  |
| 3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....                             | 5  |
| 4. RESUMEN EJECUTIVO .....                                             | 6  |
| Eficacia de los tratamientos .....                                     | 6  |
| Análisis Económico.....                                                | 6  |
| Implementación y efectos en las redes asistenciales .....              | 7  |
| 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....                                  | 9  |
| Diagnóstico e identificación de subgrupos .....                        | 9  |
| 6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....                                       | 10 |
| 7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....                               | 11 |
| Adalimumab.....                                                        | 11 |
| Azatioprina .....                                                      | 11 |
| Golimumab.....                                                         | 12 |
| Infliximab .....                                                       | 12 |
| Mesalazina .....                                                       | 13 |
| Lansoprazol .....                                                      | 13 |
| Omeprazol.....                                                         | 14 |
| Sulfasalazina.....                                                     | 15 |
| Colestiramina .....                                                    | 15 |
| 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....                                 | 16 |
| 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS .....                                  | 20 |
| Resultados de la búsqueda de evidencia .....                           | 20 |
| Resumen de resultados.....                                             | 20 |
| Adalimumab.....                                                        | 23 |
| Golimumab.....                                                         | 25 |
| Infliximab .....                                                       | 27 |
| 10. ANÁLISIS ECONÓMICO .....                                           | 30 |
| Resultados y descripción de la evidencia encontrada .....              | 30 |
| Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria..... | 35 |
| Acuerdos de riesgo compartido .....                                    | 35 |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| Precio máximo Industrial .....                                | 36 |
| Impacto Presupuestario .....                                  | 36 |
| Adalimumab .....                                              | 37 |
| Infliximab .....                                              | 37 |
| Golimumab .....                                               | 37 |
| 11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES ..... | 38 |
| Población Bajo Control: .....                                 | 38 |
| 12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES .....          | 39 |
| 13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....                    | 42 |
| 14. CONCLUSIÓN .....                                          | 43 |
| REFERENCIAS .....                                             | 44 |
| ANEXO SEGURIDAD .....                                         | 51 |
| Seguridad de Adalimumab .....                                 | 51 |
| Población pediátrica .....                                    | 51 |
| Descripción de reacciones adversas seleccionadas .....        | 56 |
| Seguridad de Golimumab .....                                  | 59 |
| Descripción de reacciones adversas seleccionadas .....        | 62 |
| Neoplasias .....                                              | 63 |
| Trastornos neurológicos .....                                 | 64 |
| Elevaciones de las enzimas hepáticas .....                    | 64 |
| Reacciones en la zona de inyección .....                      | 65 |
| Autoanticuerpos .....                                         | 66 |
| Población pediátrica .....                                    | 66 |
| Infliximab .....                                              | 66 |

## COLITIS ULCEROSA

### 1. SOLICITUD

Adalimumab, azatioprina, golimumab, infliximab, mesalazina, lansoprazol, omeprazol, sulfasalazina, colestiramina para colitis ulcerosa.

### 2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Colitis Ulcerosa

### 3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Adalimumab, azatioprina, golimumab, infliximab, mesalazina, lansoprazol, omeprazol, sulfasalazina y colestiramina.

## 4. RESUMEN EJECUTIVO

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta la mucosa del colon en forma continua, comprometiendo el recto y una porción variable de la extensión del resto del colon, sin la presencia de granulomas en la biopsia. En esta enfermedad, el sistema inmune reconoce esta porción del colon como ajena al cuerpo y lo ataca generando úlceras que caracterizan a esta enfermedad.

### Eficacia de los tratamientos

Se extrajeron 31 revisiones sistemáticas que incluyen 11 ensayos controlados aleatorizados que evaluaban la eficacia de adalimumab, golimumab e infliximab en pacientes con colitis ulcerosa moderada a grave.

El tratamiento con adalimumab aumenta ligeramente el número de pacientes que cicatrizan su mucosa e incrementan su score IBDQ (calidad de vida) en más de 12 puntos, a las 8 semanas.

El tratamiento con golimumab probablemente aumenta el número de pacientes que responden clínicamente a las 6 semanas, mientras que probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que remite y cicatrizan su mucosa a las 6 semanas. Además, golimumab probablemente no genera diferencias en cuanto a la calidad de vida (cuestionario IBDQ) de pacientes con colitis ulcerosa.

El tratamiento con infliximab aumenta el número de pacientes que presentan respuesta clínica a las 8 semanas, mientras que reduce ligeramente el número de pacientes que reciben colectomía a las 54 semanas.

No se encontró evidencia de eficacia de los tratamientos sobre una menor hospitalización o una menor estadía hospitalaria, ni estudios que evaluaran la eficacia en niños con colitis ulcerosa.

### Análisis Económico

Infliximab resultó ser la alternativa que presentó mayor efectividad. Sin embargo, la efectividad incremental en relación a adalimumab es sólo de 0,66 QALYs, superándolo en costes en aproximadamente un 45%. Infliximab y golimumab fueron los tratamientos que presentaron mayor costo en relación a adalimumab. En esto se incluyen los costos de efectos adversos serios, porcentaje de pacientes que se sometían a colectomía mientras estaban en terapia con algún biológico y los costos de administración de infliximab. Para este último se consideró un costo mayor, ya que como su administración es intravenosa se deben considerar las horas en que el paciente debe estar en una sala de observaciones para que se le administre el biológico.

En cuanto a las agencias internacionales, Inglaterra recomienda el uso de adalimumab, infliximab o golimumab en pacientes con colitis ulcerosa moderada a grave, siempre y cuando la terapia convencional no funcione o no sea la adecuada.

El impacto presupuestario calculado para el primer año de tratamiento fue de MM\$1.810 para adalimumab, \$MM2.424 para infliximab, y MM\$353.378 para golimumab.

#### **Implementación y efectos en las redes asistenciales**

Existe oferta de red tanto pública como privada, con cierta limitación en la terapia quirúrgica cuando ésta se requiera. Se especifica que para su implementación se necesitan gastroenterólogos, cirujanos y exámenes como colonoscopia y biopsias. Sin embargo, la red a implementar sería la que ya está vigente para atender a pacientes con enfermedad de Crohn, que ya ha sido incluida.

En cambio, lansoprazol, omeprazol y colestiramina no cumplen con el criterio, ya que, a pesar de que están registrados en el Instituto de Salud Pública de Chile, no se encuentran indicados para colitis ulcerosa.

**Tabla resumen de la evaluación de los tratamientos solicitados**

| Problema de Salud | Tratamiento solicitado | ¿Fue evaluado? | Favorable / No favorable | Etapas en que se excluye          | Observaciones                                              |
|-------------------|------------------------|----------------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Colitis ulcerosa  | Infliximab             | Si             | Favorable                | No se excluye                     | Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación |
| Colitis ulcerosa  | Adalimumab             | Si             | Favorable                | No se excluye                     | Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación |
| Colitis ulcerosa  | Golimumab              | Si             | Favorable                | No se excluye                     | Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación |
| Colitis ulcerosa  | Lansoprazol            | No             | No evaluado              | Artículo 6º Reglamento evaluación | Indicación no pertinente                                   |
| Colitis ulcerosa  | Omeprazol              | No             | No evaluado              | Artículo 6º Reglamento evaluación | Indicación no pertinente                                   |
| Colitis ulcerosa  | Colestiramina          | No             | No evaluado              | Artículo 6º Reglamento evaluación | Indicación no pertinente                                   |
| Colitis ulcerosa  | Azatioprina            | No             | No evaluado              | Artículo 6º Reglamento evaluación | Reacción adversa grave                                     |

## 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta la mucosa del colon en forma continua, comprometiendo el recto y una porción variable de la extensión del resto del colon, sin la presencia de granulomas en la biopsia (1). En esta enfermedad, el sistema inmune reconoce esta porción del colon como ajena al cuerpo y lo ataca generando úlceras que caracterizan a esta enfermedad.

Los pacientes con colitis ulcerosa usualmente presentan diarrea (la que puede estar asociada con hemorragia), dolor abdominal, tenesmo e incontinencia (1). Además, es frecuente la presencia de episodios hemorrágicos que pueden durar semanas o meses, con una probabilidad alta de recaída (al menos cada 10 años (2,3)). La frecuencia de recaída dependería, entre otras cosas, de la edad al momento del diagnóstico (4,5). Las causas de esta enfermedad no son conocidas, aunque se puede atribuir un mayor riesgo en personas con antecedentes familiares (6).

La incidencia anual se ha estimado en EEUU en un rango entre 2.2 a 19.2 casos por 100.000 personas, la cual se ha incrementado en los últimos años (7,8). Por otro lado, se ha estimado que en Europa la incidencia se movería en un rango entre 3.8 a 13 casos por 100.000 personas (9). En Chile no existen suficientes estudios con un número significativo de pacientes que describan las características epidemiológicas de esta enfermedad.

### Diagnóstico e identificación de subgrupos

Aunque el diagnóstico de colitis ulcerosa se puede realizar a cualquier edad, típicamente este se realiza en la adolescencia tardía y temprana adultez (10). El diagnóstico de la colitis ulcerosa se basa en la presencia de diarrea persistente durante más de cuatro semanas, sangrado rectal, y la evidencia de inflamación activa como hallazgo en exámenes endoscópicos e histológicos. Dado que estas características no son específicas para la colitis ulcerosa, el establecimiento del diagnóstico también requiere la exclusión de otras causas de colitis por la historia, los estudios de laboratorio, y por biopsias del colon obtenido mediante la colonoscopia, para excluir etiologías infecciosas del sangrado (10,11).

Según el avance de la enfermedad acordada por la Clasificación de Monreal (1), los pacientes pueden ser catalogados según los siguientes grupos:

- Leve: 4 o más deposiciones al día con sangre, sin la presencia de leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la velocidad de sedimentación glomerular (VSG)
- Moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leve.
- Grave: 6 o más deposiciones con sangre, fiebre, taquicardia, anemia o aumento de la VSG (>30 mm/h), a menudo con signos de afección (toxicidad) sistémica grave.

## 6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Para pacientes con colitis ulcerosa moderada o grave que sean refractarios a una primera línea de tratamiento (generalmente con anti-inflamatorios o inmunosupresores), se recomienda la proctocolectomía restauradora con reservorio íleo anal. Este procedimiento remueve completamente el colon y el recto, preservando el esfínter anal, generalmente produciendo una excelente función intestinal y continencia fecal. El reservorio ubicado en la zona pélvica interna sirve para los contenidos intestinales. Esta cirugía se puede realizar en etapas, en la primera etapa se puede realizar una colectomía subtotal más una ileostomía, o extirpación total de colon y el recto, con ejecución de un reservorio ileal que se protege con una ileostomía, luego en la siguiente etapa se cierra la ileostomía (12).

## 7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Los tratamientos que son evaluados en este informe se pueden clasificar en inmunosupresores (azatioprina), antiinflamatorios (mesalazina y sulfasalazina), inhibidores de secreciones de ácido gástrico (lansoprazol y omeprazol), agentes antioxidantes (colestiramina), y Anti-TNFs (adalimumab, golimumab e infliximab). Cada uno de estos tratamientos se utiliza en pacientes con distintos avances de la enfermedad ya para reducir el avance de ésta (azatioprina, mesalazina y Anti-TNFs), o para el alivio de algunos síntomas (lansoprazol, omeprazol y colestiramina).

### **Adalimumab**

#### **Registro e Indicación**

Adalimumab cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada.

#### **Presentaciones**

Solución inyectable 40mg/0,4 ml y 40 mg/0.8 mL (B-2666/17, B-2290/13, B-2416/14, B-1765/13).

#### **Laboratorio**

Humira® de Abbvie

#### **Posología**

160 mg en la Semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección por vía subcutánea. El tratamiento está indicado sólo para adultos mayores de 17 años.

La evaluación de éxito del tratamiento se realiza no más tarde de 8 semanas.

### **Azatioprina**

#### **Registro e Indicación**

Azatioprina cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

#### **Presentaciones**

Comprimidos 23, 50, 75 y 100 mg; comprimidos recubiertos 50 mg

#### **Laboratorio**

Azatioprina de Hospifarma  
Azatioprina de Ascend  
Azatioprina de Bestpharma  
Azatioprina de Reutter  
Imuran® de Aspen

### **Posología**

La Sociedad Americana de Gastroenterología recomienda el uso de 1.5 a 2.5 mg/Kg al día (13).

## **Golimumab**

### **Registro e Indicación**

Golimumab cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

### **Presentaciones**

Solución concentrada para perfusión 50 mg/ 4mL (B-2414/14)  
 Jeringa prellenada solución inyectable 100mg/mL (B-2495/15)  
 Pluma prellenada autoinyector solución inyectable 100mg/mL (B-2460/15)  
 Solución inyectable 50mg/0,5 mL jeringa prellenada y pluma (B-2197/16)

### **Laboratorio**

Simponi® de Johnson & Johnson

### **Posología**

El tratamiento está indicado solo para adultos mayores de 17 años.

En pacientes con peso corporal inferior a 80 kg: dosis inicial de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2 y posteriormente 50 mg cada 4 semanas.

En pacientes con peso corporal superior o igual a 80 kg: dosis inicial de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2 y posteriormente 100 mg cada 4 semanas.

La evaluación del éxito del tratamiento se realiza entre las 12 a 14 semanas de tratamiento (después de 4 dosis), y luego se recomienda continuar con el tratamiento en pacientes que no hayan alcanzado remisión clínica.

## **Infliximab**

### **Registro e Indicación**

Infliximab cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

### **Presentaciones**

Liofilizado para solución inyectable 100mg (B-2623/16, B-2624/16, B-664/15)

### **Laboratorio**

Remicade® de Johnson & Johnson.

### **Posología**

5 mg/kg al inicio del tratamiento, seguido de 5 mg/kg a las semanas 2 y 6, y luego cada 8 semanas. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es, con tres dosis (EMA).

En pacientes pediátricos (entre 6 y 17 años) el tratamiento no se continúa si no se alcanza una respuesta clínica dentro de las primeras 8 semanas.

## **Mesalazina**

### **Registro e Indicación**

Mesalazina cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

### **Presentaciones**

Comprimidos con recubrimiento entérico 250, 400, 500 mg

Enema 1 y 4g

Supositorios 500 y 1000 mg

Supositorios de liberación prolongada 1g

Comprimidos de liberación prolongada 500 mg

Sobres con gránulos de liberación prolongada 500, 1000 y 2000 mg

Sobres con gránulos con recubrimiento entérico de liberación prolongada 1500 y 3000 mg

### **Laboratorio**

Asacol® de Encipharm

Mecolzone® de Faes Farma

Mesalazina de Pharmamerica

Mesax® de Andrómaco

Pentasa® de Ferring

Salofalk® de Biotoscana Farma

### **Posología**

En pacientes pediátricos (5 años o menores) se aplican 2 dosis diarias por 6 semanas dependiendo del peso del paciente (entre 36 a 44 mg/Kg al día). En adultos se da 800 mg 3 veces al día por 6 semanas.

En caso de remisión, 1.6 gr por día, dividido entre 2 a 4 veces al día.

## **Lansoprazol**

### **Registro e Indicación**

Lansoprazol cuenta con registro en ISP, pero sin indicación para colitis ulcerosa. En la EMA y en la FDA tampoco tiene indicación para esta enfermedad.

### **Presentaciones**

Cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico 15 y 30 mg

Cápsulas con gránulos recubiertos de liberación retardada 15 y 30 mg

Liofilizado para solución inyectable 30 mg

Comprimidos de disolución bucal con microgránulos con recubrimiento entérico 15 y 30 mg

Sobres con polvo con gránulos con recubrimiento entérico para suspensión oral 30 mg

### **Laboratorio**

Efectiacid® de Garden House

Gastride® de Laboratorio Chile

Langastrol® de Medipharm

Lansoprazol de Garden House

Lansoprazol de Synthon

Lansoprazol de Bestpharma  
 Lansoprazol de Mintlab  
 Lansoprazol de Opko  
 Lansoprazol de Seven Pharma  
 Lansoprazol de Laboratorios Chile  
 Lansoprazol de Saval  
 Lanzopral® de Pharma Investi  
 Monolitum® de Faes Farma Chile  
 Ogasto® de Abbot  
 Unimet® de Pasteur

#### **Posología**

El tratamiento no cuenta con indicación para colitis ulcerosa.

### **Omeprazol**

#### **Registro e Indicación**

Omeprazol cuenta con registro en ISP, pero sin indicación para colitis ulcerosa. En la EMA y en la FDA tampoco tiene indicación para esta enfermedad.

#### **Presentaciones**

Cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico 10, 20 y 40 mg  
 Cápsulas con microgránulos recubiertos de liberación retardada 20 mg  
 Comprimidados recubiertos de liberación retardada 10, 20 y 40 mg  
 Liofilizado para solución inyectable 40 mg con solvente

#### **Laboratorio**

Imaroz® de Opko  
 Inomsec® de Química industrial y comercial Salimax  
 Klomeprax® de Bamberg  
 Lomex® de Saval  
 Losec® de Astrazeneca  
 Losec Mups® de Merck  
 Omeprazol de Andrómaco  
 Omeprazol de Mintlab  
 Omeprazol de By B farmacéutica  
 Omeprazol de Synthon  
 Omeprazol de Opko  
 Omeprazol de Hospifarma  
 Omeprazol de Ascend  
 Omeprazol de Laboratorio Chile  
 Omeprazol de Seven Pharma  
 Omeprazol de Eurofarma  
 Omeprazol de Unorifar  
 Omeprazol de Biosano  
 Omeprazol de Inversiones Asia  
 Omeprazol de Inversiones Pharmavisan

Omeprazol de Labvitalis  
Omeprazol de Indopharma  
Pentren® de Pisa farmacéutica  
Ulcizole® de Eurofarma  
Zatrol® de Andrómaco  
Zomepral® de Laboratorio Chile

**Posología**

El tratamiento no cuenta con indicación para colitis ulcerosa

**Sulfasalazina**

**Registro e Indicación**

Sulfasalazina cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

**Presentaciones**

Comprimidos sin y con recubrimiento entérico de 500 mg

**Laboratorio**

Albidine® de Interpharma  
Azulfidine® de Pfizer  
Eurozina® de Eurolab  
Sulfasalazina de Bestpharma  
Sulfasalazina de Pharmamerica

**Posología**

En adultos, se recomienda una dosis inicial de 3 a 4 gr diarios en intervalos que no excedan las 8 horas. Es recomendable iniciar con una dosis de 1 a 2 g diariamente para reducir la intolerancia gastrointestinal. Si se requieren dosis mayores a 4 g para adquirir el efecto terapéutico deseado, se debe tener en cuenta el riesgo de toxicidad. Como dosis de mantención, utilizar 2 gr por día.

En niños (mayores de 1 año), se recomienda una dosis inicial de 40 a 60 mg/kg dividido entre 3 a 6 dosis diarias, con una mantención de 30 mg/kg dividido en 4 veces en 1 día.

**Colestiramina**

**Registro e Indicación**

Colestiramina cuenta con registro en ISP, pero sin indicación para colitis ulcerosa. En la EMA no se encuentra registrada, y en la FDA tampoco tiene indicación para esta enfermedad.

**Presentaciones**

Polvo para suspensión oral 4g/dosis

**Laboratorio**

Resincolestiramina® (Bestpharma)

**Posología**

El tratamiento no cuenta con indicación para colitis ulcerosa

## 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

### **Pertinencia de la indicación**

Adalimumab, golimumab, infliximab, azatioprina, mesalazina y sulfasalazina cuentan con registro sanitario en el Instituto de Salud Pública de Chile.

Adalimumab tienen indicación para pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada a severamente activa, que no han respondido o que tienen contraindicación a corticoides, 6-mercaptopurina azatioprina.

Golimumab tiene indicación en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a severa, donde el tratamiento inicial con corticosteroides, aminosalicilatos orales, azatioprina o 6-mercaptopurina no ha dado el resultado esperado.

Infliximab tiene indicación en pacientes pediátricos y adultos con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, que han presentado una respuesta inadecuada o tienen contraindicado los tratamientos convencionales como corticosteroides, mercaptopurina o azatioprina.

Azatioprina tiene indicación para pacientes con colitis ulcerosa de grado moderado a severo, en pacientes que requieren la administración de corticosteroides, en pacientes que no toleren corticosteroides, o en segunda línea de tratamiento.

Mesalazina tiene indicación en pacientes con colitis ulcerosa leve o moderada.

Sulfasalazina tiene indicación para pacientes con colitis ulcerosa.

Por lo tanto, todos los tratamientos cumplen este criterio. En cambio, lansoprazol, omeprazol y colestiramina no cumplen con el criterio, ya que, a pesar de que están registrados en el Instituto de Salud Pública de Chile, no se encuentran indicados para colitis ulcerosa.

### **Seguridad**

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro de los tratamientos del mercado, por lo que cumplen este criterio, con excepción de azatioprina, la cual no se encuentra registrada en la EMA y no cuenta con indicación para colitis ulcerosa en la FDA. Azatioprina cuenta además con alerta sanitaria en la FDA por complicaciones asociadas al desarrollo de linfoma de células T, por lo que no cumpliría el criterio.

Con fecha 13 de Febrero de 2017, el ISP notificó:

Adalimumab, Infliximab y Golimumab podrían generar reactivación del virus hepatitis b. entre los medicamentos que causarían dicha reacción se encuentran: •quimioterapia tradicional: ciclofosfamida, metotrexato, mercaptopurina, fluorouracilo, gemcitabina, vinblastina, vincristina, etopósido, docetaxel, bleomicina, mitomicina, doxorubicina, epirubicina. •anticuerpos monoclonales: rituximab, ofatumumab, tocilizumab, ustekinumumab, alemtuzumab •anti-tnf: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab. •corticosteroides: dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización de cada medicamento.

Con fecha 22 de noviembre de 2017, a través de ordinario N° 2062, el Instituto de Salud Pública emitió informe técnico N° 41, Sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la Ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

### **Umbral**

Para la estimación del umbral se consideraron las siguientes posologías y precios de acceso público:

#### Adalimumab

Posología: 160 mg en la Semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección por vía subcutánea.

Precio: \$245.188 cada jeringa

El costo anual por paciente promedio es de \$7.600.816, por lo que cumple con este criterio, al superar el umbral de alto costo.

#### Infliximab

Posología: 5 mg/kg al inicio del tratamiento, seguido de 5 mg/kg a las semanas 2 y 6, y luego cada 8 semanas. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es, con tres dosis (EMA).

Precio: \$347.349

El costo anual por paciente promedio es de \$9.725.775, por lo que cumple con este criterio, al superar el umbral de alto costo.

#### Golimumab

Posología: En pacientes con peso corporal inferior a 80 kg: dosis inicial de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2 y posteriormente 50 mg cada 4 semanas.

Precio: \$551.239

El costo anual por paciente promedio es de \$9.922.309, por lo que cumple con este criterio, al superar el umbral de alto costo.

#### Azatioprina

Posología: 1.5 a 2.5 mg/Kg al día.

Precio por unidad: 50 mg \$427,45

El costo anual por paciente promedio es de \$569.470, por lo que no cumple con este criterio, al no superar el umbral de alto costo.

#### Mesalazina

Posología: adultos 800 mg 3 veces al día por 6 semanas.

Precio por unidad: \$1.966

El costo anual por paciente promedio es de \$400.081, por lo que no cumple con este criterio, al no superar el umbral de alto costo.

#### Sulfasalazina

Posología: En adultos, se recomienda una dosis inicial de 3 a 4 gr diarios en intervalos que no excedan las 8 horas. Es recomendable iniciar con una dosis de 1 a 2 g diariamente para reducir la intolerancia gastrointestinal. Si se requieren dosis mayores a 4 g para adquirir el efecto terapéutico deseado, se debe tener en cuenta el riesgo de toxicidad. Como dosis de mantención, utilizar 2 gr por día.

Precio por unidad: \$427

El costo anual por paciente promedio es de \$623.412, por lo que no cumple con este criterio, al no superar el umbral de alto costo.

### **Disponibilidad del Fondo**

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

Adalimumab, golimumab e infliximab cumplen con este criterio ya que no superan la disponibilidad del fondo estimado al alza por este Ministerio. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

## 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de adalimumab, golimumab e infliximab; en niños (adalimumab e infliximab) y adultos (adalimumab, golimumab e infliximab) con colitis ulcerosa severa con respuesta inadecuada a la terapia convencional de primera línea (con antiinflamatorios e inmunosupresores).

### Resultados de la búsqueda de evidencia

Los resultados de la recopilación de la evidencia son presentados para cada una de las tecnologías evaluadas. La información presentada fue extraída de 31 revisiones sistemáticas relevantes para la pregunta que se intenta responder, las que fueron publicadas entre los años 2007 y 2017 (14–44). En estas revisiones, se excluyeron los casos donde se utilizaron biológicos como tratamiento de primera línea, e intervenciones aplicadas a pacientes que ya han pasado por colectomía, o que tenían serias comorbilidades. Además, se excluyeron los artículos que contemplaran terapia de rescate o con dosis no indicadas por la European Medicines Agency (EMA) (45–47). A continuación, en la Tabla 1, se muestra un resumen con la evidencia encontrada.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cuál es la evidencia.<br>(Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1) | Se extrajeron datos de 31 revisiones sistemáticas publicadas entre los años 2007 y 2017, que incluyen 11 Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs), publicados en 15 referencias (48–62).                                                                                                                                                                                                                        |
| Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios                                    | Todos los estudios consideraron pacientes adultos, con diagnóstico de colitis ulcerosa moderada a severa.<br><br>No se encontró evidencia en niños con colitis ulcerosa.                                                                                                                                                                                                                                        |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios                                | Los estudios compararon el uso de infliximab (45,47,49,54,59,60), adalimumab (48,56,59,62,65,66) y golimumab (55,57) en comparación a placebo. Se incluyeron los estudios que evaluarán las dosis aprobadas por la EMA (45–47).                                                                                                                                                                                 |
| Qué tipo de desenlaces se midieron                                                | Las distintas revisiones sistemáticas reportaron, entre otros, los siguientes desenlaces Remisión clínica, respuesta clínica, remisión libre de esteroides, curación de la mucosa, calidad de vida según cuestionario IBDQ, tasa de colectomía, tiempo a colectomía, hospitalizaciones y duración de hospitalización.<br><br>Estos indicadores fueron reportados a las 6, 8, 30, 52, 54 semanas y a los 3 años. |
| Financiamiento de los estudios                                                    | En general, algunos de los estudios incluidos fueron financiados por Abbvie y Abbot.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

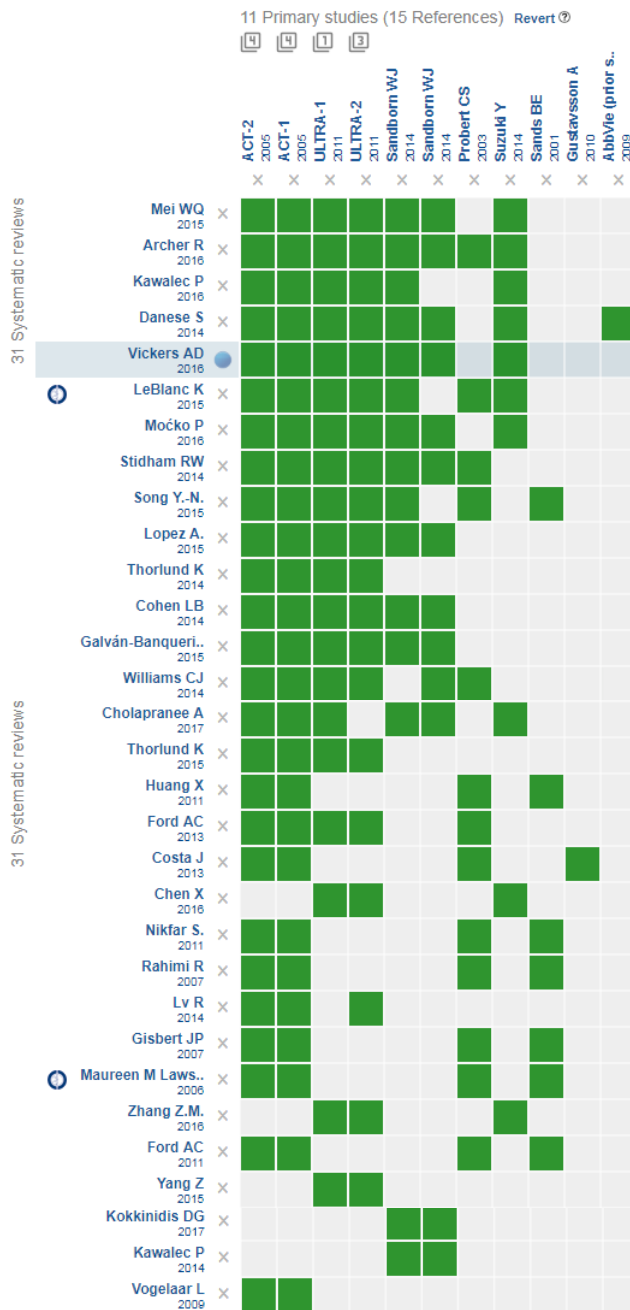
### Resumen de resultados

En las 31 revisiones sistemáticas utilizadas, se reportaron 11 ECAs que comparaban el uso de infliximab, adalimumab y golimumab contra placebo en pacientes con colitis ulcerosa moderada a grave.

Por otro lado, no se encontró evidencia sobre la eficacia de los tratamientos sobre una menor hospitalización o una menor estadía hospitalaria, ni estudios que evaluaran la eficacia en niños con colitis ulcerosa.

A continuación, se presentan en las Tablas 2, 3 y 4 el resumen de la evidencia sobre la efectividad de cada uno de los tratamientos sobre pacientes adultos con colitis ulcerosa, evaluando la certeza en la evidencia de acuerdo a la metodología GRADE.

Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos



## Adalimumab

Tabla 2. Resumen de evidencia para Adalimumab en pacientes con Colitis Ulcerosa

| Resultado                          | Efecto relativo (95% CI)<br>Nº de participantes (Estudios ) | Efectos absolutos anticipados (95% CI) |                |                                 | Certeza en la evidencia | Qué pasa                                                                                                                                        |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    |                                                             | Sin Adalimumab                         | Con Adalimumab | Diferencia                      |                         |                                                                                                                                                 |
| Respuesta Clínica a las 8 semanas  | RR 1.36 (1.18 a 1.58)<br>Nº de participantes : 940 (3 ECAs) | 37.5%                                  | 51.0%          | 13.5% más (6,7 más a 21,8 más ) | ⊕⊕⊕○<br>MODERADO b      | El tratamiento con adalimumab probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que presenta respuesta clínica a las 8 semanas.          |
| Respuesta Clínica a las 52 semanas | RR 1.70 (1.34 a 2.16)<br>Nº de participantes : 953 (3 ECAs) | 18.0%                                  | 30.7%          | 12.6% más (6,1 más a 20,9 más ) | ⊕⊕⊕○<br>MODERADO b      | El tratamiento con adalimumab probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que presenta respuesta clínica a las 52 semanas.         |
| Remisión Clínica a las 8 semanas   | RR 1.60 (0.98 a 2.62)<br>Nº de participantes : 940 (3 ECAs) | 7.4%                                   | 11.9%          | 4.4% más (0,1 menos a 12 más )  | ⊕⊕○○<br>BAJA a,b        | El tratamiento con adalimumab no generaría un efecto sobre la remisión a las 8 semanas de tratamiento.                                          |
| Remisión clínica a las 52 semanas  | RR 2.29 (1.36 a 3.87)<br>Nº de participantes : 842 (3 ECAs) | 13.5%                                  | 30.8%          | 17.4% más (4,8 más a 38,7 más ) | ⊕⊕○○<br>BAJA a,b        | El tratamiento con Adalimumab podría aumentar en una pequeña proporción el número de pacientes que presentan remisión clínica a las 52 semanas. |
| Mucosal Healing a las 8 semanas    | RR 1.26 (1.08 a 1.49)<br>Nº de participantes : 940 (3 ECAs) | 34.1%                                  | 43.0%          | 8.9% más (2,7 más a 16,7 más )  | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA            | El tratamiento con adalimumab aumenta ligeramente el número de pacientes que cicatrizan su mucosa a las 8 semanas.                              |

| Resultado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Efecto relativo (95% CI)<br>Nº de participantes (Estudios ) | Efectos absolutos anticipados (95% CI) |                |                                 | Certeza en la evidencia | Qué pasa                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                             | Sin Adalimumab                         | Con Adalimumab | Diferencia                      |                         |                                                                                                                                                                               |
| Mucosa Healing a las 52 semanas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | RR 1.72 (1.32 a 2.24)<br>Nº de participantes : 953 (3 ECAs) | 15.5%                                  | 26.7%          | 11.2% más (5 más a 19,3 más )   | ⊕⊕⊕○<br>MODERADO b      | El tratamiento con adalimumab probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que cicatrizan su mucosa a las 52 semanas.                                             |
| Respuesta IBDQ a las 8 semanas (+ de 16 puntos de incremento en el score)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | RR 1.23 (1.05 a 1.44)<br>Nº de participantes : 680 (2 ECAs) | 43.9%                                  | 53.9%          | 10.1% más (2,2 más a 19,3 más ) | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA            | El tratamiento con adalimumab aumenta ligeramente el número de pacientes que incrementan su score IBDQ (calidad de vida) en más de 12 puntos, a las 8 semanas.                |
| Respuestas IBDQ a las 52 semanas (+ de 16 puntos de incremento en el score)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | RR 1.71 (1.27 a 2.32)<br>Nº de participantes : 767 (2 ECAs) | 15.2%                                  | 26.0%          | 10.8% más (4,1 más a 20,1 más ) | ⊕⊕⊕○<br>MODERADO b      | El tratamiento con adalimumab probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que incrementan su score IBDQ (calidad de vida) en más de 12 puntos, a las 52 semanas. |
| <p>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo sin adalimumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos.</p> <p>*La escala de calidad de vida Inflammatory Bowel Diseases Questionnaire (IBDQ) tiene un rango de valores entre 0 a 100.</p> <p>CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica</p> <p>a. Se observa heterogeneidad en el meta-análisis (inconsistencia)<br/>b. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)</p> |                                                             |                                        |                |                                 |                         |                                                                                                                                                                               |

## Golimumab

Tabla 3. Resumen de evidencia para Golimumab en pacientes con Colitis Ulcerosa.

| Resultado                          | Efecto relativo (95% CI)<br>Nº de participantes (Estudios ) | Efectos absolutos anticipados (95% CI) |               |                                  | Certeza en la evidencia | Qué pasa                                                                                                                         |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    |                                                             | Sin Golimumab                          | Con Golimumab | Diferencia                       |                         |                                                                                                                                  |
| Respuesta Clínica a las 6 semanas  | RR 1.68 (1.35 a 2.11)<br>Nº de participantes : 504 (1 ECA)  | 30.3%                                  | 50.9%         | 20.6% más (10,6 más a 33,6 más ) | ⊕⊕⊕○<br>MODERADO a      | El tratamiento con golimumab probablemente aumenta el número de pacientes que responden clínicamente las 6 semanas.              |
| Respuesta Clínica a las 54 semanas | RR 1.55 (1.19 a 2.02)<br>Nº de participantes : 456 (1 ECA)  | 31.2%                                  | 48.3%         | 17.1% más (5,9 más a 31,8 más )  | ⊕⊕○○<br>BAJA a,b        | El tratamiento con golimumab podría aumentar ligeramente el número de pacientes que presentan respuesta clínica a las 54 semanas |
| Remisión Clínica a las 6 semanas   | RR 2.79 (1.62 a 4.80)<br>Nº de participantes : 504 (1 ECA)  | 6.4%                                   | 17.8%         | 11.4% más (4 más a 24,2 más )    | ⊕⊕⊕○<br>MODERADO a      | El tratamiento con golimumab probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que remite a las 6 semanas.                |
| Remisión clínica a las 54 semanas  | RR 1.51 (1.08 a 2.12)<br>Nº de participantes : 456 (1 ECA)  | 22.1%                                  | 33.3%         | 11.3% más (1,8 más a 24,7 más )  | ⊕⊕○○<br>BAJA a,b        | El tratamiento con golimumab podría aumentar ligeramente el número de pacientes que presentan remisión clínica a las 54 semanas. |

| Resultado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Efecto relativo (95% CI)<br>Nº de participantes (Estudios ) | Efectos absolutos anticipados (95% CI) |               |                                                  | Certeza en la evidencia | Qué pasa                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                             | Sin Golimumab                          | Con Golimumab | Diferencia                                       |                         |                                                                                                                                 |
| Mucosal Healing a las 6 semanas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | RR 1.51 (1.19 a 1.92)<br>Nº de participantes : 513 (1 ECA)  | 28.5%                                  | 43.1%         | 14.5% más (5,4 más a 26,2 más )                  | ⊕⊕⊕○<br>MODERADO a      | El tratamiento con golimumab probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que cicatrizan su mucosa a las 6 semanas. |
| Calidad de vida cuestionario IBDQ a las 6 semanas*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | NA<br>Nº de participantes : 504 (1 ECA)                     | 14.8 pts                               | 27 pts        | MD 12.2 pts más alto (555 menor a 580 más alto.) | ⊕⊕⊕○<br>MODERADO a      | El tratamiento con golimumab probablemente no genera diferencias en la calidad de vida (cuestionario IBDQ).                     |
| <p>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo sin golimumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos.</p> <p>*La escala de calidad de vida Inflammatory Bowel Diseases Questionnaire (IBDQ) tiene un rango de valores entre 0 a 100.</p> <p>CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica</p> <p>a. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)<br/>b. Sin claridad si se realizaron análisis con "intention to treat" (riesgo de sesgo).</p> |                                                             |                                        |               |                                                  |                         |                                                                                                                                 |

## Infliximab

Tabla 4. Resumen de evidencia para Infliximab en pacientes con Colitis Ulcerosa.

| Resultado                                       | Efecto relativo<br>(95% CI)<br>Nº de<br>participantes<br>(Estudios )    | Efectos absolutos anticipados<br>(95% CI) |                   |                                                  | Certeza en<br>la evidencia | Qué pasa                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 |                                                                         | Sin<br>Infliximab                         | Con<br>Infliximab | Diferencia                                       |                            |                                                                                                                                                                                                                            |
| Respuesta<br>Clínica a la<br>semana 8           | RR 2.00<br>(1.64 a 2.44)<br>Nº de<br>participantes :<br>486<br>(2 ECAs) | 33.2%                                     | 66.4%             | 33.2%<br>más<br>(21,2 más<br>a 47,8<br>más )     | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA               | El tratamiento con<br>infliximab aumenta el<br>número de pacientes<br>que presentan<br>respuesta clínica a las 8<br>semanas.                                                                                               |
| Respuesta<br>Clínica a la<br>semana 54          | RR 2.29<br>(1.52 a 3.45)<br>Nº de<br>participantes :<br>242<br>(1 ECA)  | 19.8%                                     | 45.4%             | 25.6%<br>más<br>(10,3 más<br>a 48,6<br>más )     | ⊕⊕○○<br>BAJA c,d           | El tratamiento con<br>infliximab aumentaría el<br>número de pacientes<br>que presentan<br>respuesta clínica a las<br>54 semanas.                                                                                           |
| Remisión<br>clínica a las 6-<br>8 semanas       | RR 2.76<br>(1.29 a 5.90)<br>Nº de<br>participantes :<br>529<br>(3 ECAs) | 11.7%                                     | 32.4%             | 20.7%<br>más<br>(3,4 más a<br>57,5 más<br>)      | ⊕○○○<br>MUY BAJA<br>a,b,c  | Es incierto si el<br>tratamiento con<br>Infliximab aumenta el<br>número de pacientes<br>que remiten a las 6- 8<br>semanas de<br>tratamiento, porque la<br>certeza de la evidencia<br>es muy baja.                          |
| Remisión<br>Clínica 54<br>semanas               | RR 2.10<br>(1.31 a 3.36)<br>Nº de<br>participantes :<br>242<br>(1 ECA)  | 16.5%                                     | 34.7%             | 18.2%<br>más<br>(5,1 más a<br>39 más )           | ⊕⊕○○<br>BAJA c,d           | El tratamiento con<br>infliximab podría<br>aumentar ligeramente<br>el número de pacientes<br>que remiten<br>clínicamente a las 54<br>semanas.                                                                              |
| Remisión<br>endoscópica a<br>las 6-8<br>semanas | RR 1.45<br>(0.77 a 2.75)<br>Nº de<br>participantes :<br>407<br>(2 ECAs) | 33.3%                                     | 48.3%             | 15.0%<br>más<br>(7,7<br>menos a<br>58,3 más<br>) | ⊕○○○<br>MUY BAJA<br>a,b,c  | Es incierto si el<br>tratamiento con<br>Infliximab aumenta el<br>número de pacientes<br>que presentan remisión<br>endoscópica a las 6-8<br>semanas de<br>tratamiento, porque la<br>certeza de la evidencia<br>es muy baja. |

| Resultado                                     | Efecto relativo<br>(95% CI)<br>Nº de<br>participantes<br>(Estudios )   | Efectos absolutos anticipados<br>(95% CI) |                   |                                                                        | Certeza en<br>la evidencia | Qué pasa                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               |                                                                        | Sin<br>Infliximab                         | Con<br>Infliximab | Diferencia                                                             |                            |                                                                                                                                                                                   |
| Mucosal<br>Healing a las<br>54 semanas        | RR 2.53<br>(1.70 a 3.79)<br>Nº de<br>participantes :<br>364<br>(1 ECA) | 18.2%                                     | 46.0%             | 27.8%<br>más<br>(12,7 más<br>a 50,7<br>más )                           | ⊕⊕⊕○<br>MODERADO<br>c      | El tratamiento con<br>infliximab<br>probablemente<br>aumenta el número de<br>pacientes que cicatrizan<br>la mucosa a las 54<br>semanas.                                           |
| Tasa de<br>colectomía a<br>las 54<br>semanas  | RR 0.64<br>(0.43 a 0.97)<br>Nº de<br>participantes :<br>728<br>(1 ECA) | 14.8%                                     | 9.4%              | 5.3%<br>menos<br>(8,4<br>menos a<br>0,4<br>menos )                     | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA               | El tratamiento con<br>Infliximab reduce<br>ligeramente el número<br>de pacientes que<br>reciben colectomía a las<br>54 semanas.                                                   |
| Tasa de<br>colectomía a<br>los 3 años         | RR 0.66<br>(0.41 a 1.05)<br>Nº de<br>participantes : 45<br>(1 ECA)     | 76.2%                                     | 50.3%             | 25.9%<br>menos<br>(45<br>menos a<br>3,8 más )                          | ⊕○○○<br>MUY BAJA<br>c,d,e  | Es incierto si el<br>tratamiento con<br>infliximab reduce la tasa<br>de colectomía a los 3<br>años, porque la certeza<br>en la evidencia es muy<br>baja.                          |
| Calidad de<br>vida (IBDQ*) a<br>las 6 semanas | NA<br>Nº de<br>participantes: 43<br>(1 ECA)                            | 25 pts                                    | 36 pts            | MD 11<br>ptos más<br>alto.<br>(12.49<br>menor a<br>34.49<br>más alto.) | ⊕○○○<br>MUY BAJA<br>a,c,d  | Es incierto si el<br>tratamiento con<br>infliximab modifica la<br>calidad de vida a las 6<br>semanas (según escala<br>IBDQ), porque la certeza<br>en la evidencia es muy<br>baja. |

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo sin infliximab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos.

\*La escala de calidad de vida Inflammatory Bowel Diseases Questionnaire (IBDQ) tiene un rango de valores entre 0 a 100.

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica

- a. Al menos uno de los estudios incluidos no otorga claridad sobre los procedimientos para la aleatorización de los grupos (sesgo de selección)
- b. Heterogeneidad presente en el meta-análisis (inconsistencia)
- c. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)
- d. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)
- e. Estudio no ciego con riesgo de sesgo en la aleatorización de los pacientes

### **Consideraciones adicionales**

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de esta síntesis, con el apoyo de expertos en el área. No obstante, se puede contrastar los desenlaces presentados en la Tabla 2, 3 y 4, con los reportados por las revisiones, y que son descritos en la Tabla 1. De manera particular, se decidió no priorizar el desenlace remisión libre de esteroides.

Sobre la aplicabilidad de la evidencia encontrada, se puede mencionar que los criterios para definir remisión o respuesta clínica podrían variar entre estudios, utilizando diferentes escalas para medirlo. Esto podría introducir heterogeneidad a los desenlaces ya reportados, no obstante esta no siempre fue encontrada estadísticamente en los meta-análisis.

## 10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizaron económicamente los tratamientos infliximab, adalimumab y golimumab para el tratamiento de colitis ulcerosa.

### Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se cuenta con una evaluación económica que compara Infliximab, Adalimumab y Golimumab. El objetivo del estudio fue estimar para Chile, la costo-efectividad incremental del uso de infliximab versus adalimumab y golimumab para el tratamiento de segunda línea en pacientes adultos con diagnóstico de colitis ulcerosa moderada a grave con respuesta inadecuada, o refractarios al tratamiento con inmunomoduladores.

### Métodos

#### Perspectiva de la evaluación

Se define que la perspectiva de la evaluación es desde el sector público del Sistema de Salud, por lo que sólo se consideraron en los costos el valor de los recursos utilizados para producir la intervención, menos los ahorros derivados de ésta, que enfrenta el sistema de salud (31).

### Modelo

Se realizó un análisis de costo-efectividad basado en un modelo de Markov. La estructura del modelo para el análisis se basó en una revisión de estudios de costo-efectividad de tratamientos para la colitis ulcerosa moderada a severa. La mayoría de las evaluaciones realizaron un modelo de Markov, con estados de salud que incluyen desde el estado colitis ulcerosa activa hasta las complicaciones post-quirúrgicas. Tres estudios utilizan un híbrido, es decir, un árbol de decisiones para el tiempo de inducción de los tratamientos y luego un Markov, para modelar por más de un año de tratamiento. En general se observó que los ciclos de los modelos de Markov son variables.

El modelo utilizado en esta evaluación considera una cohorte hipotética de pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa moderada a grave que inician tratamiento de segunda línea con infliximab, adalimumab o golimumab. Esta cohorte comienza con el inicio del tratamiento con uno de los tres biológicos y seguimiento de la terapia. La edad de la cohorte hipotética es desde los 18 hasta los 80 años, expectativa de vida promedio para ambos sexos en Chile. Se consideró este rango de edad porque no todos los tratamientos que se comparan están indicados en pacientes pediátricos.

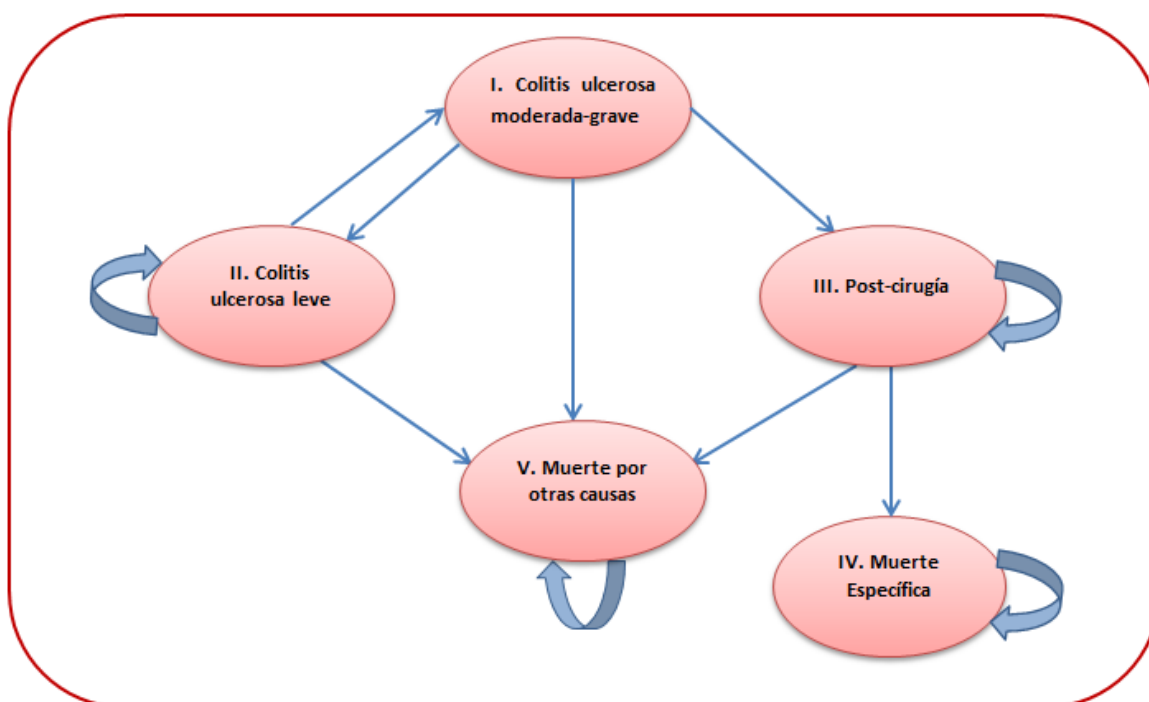
La figura 2 presenta el modelo de Markov utilizado. Estos pacientes transitarán por cinco estados de salud, los cuales son los siguientes:

- Estado I. Colitis Moderada a grave: en este estado se encuentran los pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa moderada a grave, de acuerdo a la clasificación de Montreal (S2-S3), refractarios al tratamiento con inmunomoduladores y que inician tratamiento con

infliximab, adalimumab o golimumab. Estos pacientes pueden transitar al estado colitis ulcerosa leve, o someterse a cirugía y pasar al estado post-cirugía.

- Estado II. Colitis Ulcerosa Leve: se encuentran los pacientes que recibieron tratamiento con algún biológico y que disminuyeron la actividad de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de Montreal (S1). Estos pacientes pueden permanecer en este estado toda su vida; disminuir la respuesta al tratamiento por pérdida de la efectividad del biológico al año y pasar nuevamente al estado I, donde los pacientes podrán reiniciar el tratamiento con otro biológico, o pueden morir por otras causas.
- Estado III. Post cirugía: se encuentran los pacientes que se realizaron una colectomía. Estos pacientes pueden permanecer en este estado toda su vida y morir de otras causas, o bien pueden presentar complicaciones post cirugía y morir a causa de esta complicación.
- Estado IV. Muerte específica: se encuentran los pacientes que fallecen a causa de las complicaciones de la colectomía.
- Estado V. Muerte por otras causas: Se encuentran los pacientes que fallecen a causa de otro diagnóstico que no sea colitis ulcerosa.

Figura 2. Modelo de Markov utilizado



#### Supuestos del Modelo

Para simplificar el modelo se asumieron algunos supuestos:

- El modelo asumirá una distribución uniforme de eventos durante todos los ciclos.

- Todos los pacientes que iniciaron tratamiento con algún biológico responderán a la terapia de inducción, ya sea con infliximab, adalimumab o golimumab. Esto porque la respuesta a la inducción es menor a un año.
- Los pacientes refractarios al tratamiento con biológicos y que deban someterse a una colectomía, no tendrán diagnóstico de megacolon tóxico, ya que en este caso el paciente se debe someter a cirugía de urgencia.
- Los pacientes que presenten complicaciones post-cirugía las presentarán sólo una vez.

#### Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición entre los estados con cada tratamiento se obtuvieron de una revisión de ensayos clínicos aleatorizados para infliximab (32, 45,46, 10), adalimumab (47, 32, 46, 48) y golimumab (49, 32, 46). Las tasas de mortalidad por otras causas se calcularon con datos del Departamento de Estadísticas e Información en Salud de Chile (67).

Las probabilidades de efectos adversos sólo se utilizaron para calcular los costos.

#### Utilidades

Los resultados de utilidad de la intervención se expresaron en años de vida ajustados por calidad (AVAC), los cuales se obtuvieron del estudio de Punkear *et al* .2010 (68).

#### Tasa de Descuento

Se utilizó una tasa de descuento indiferenciada para costos y efectos del 3%, de acuerdo a la Guía metodológica de Evaluaciones Económicas del Ministerio de Salud de Chile (69). Se realizó un análisis de sensibilidad con una tasa de descuento indiferenciada para costos y efectos de un 0 y 6%.

#### Incertidumbre

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico de los parámetros que presentaron mayor incertidumbre y un análisis de sensibilidad probabilístico, para el cual se llevó a cabo una simulación de Montecarlo con 10.000 iteraciones, considerando los rangos posibles de los costos y de las utilidades (mínimos y máximos), sensibilizando con tasas de descuento de 0 y 6%.

#### Umbral de pago

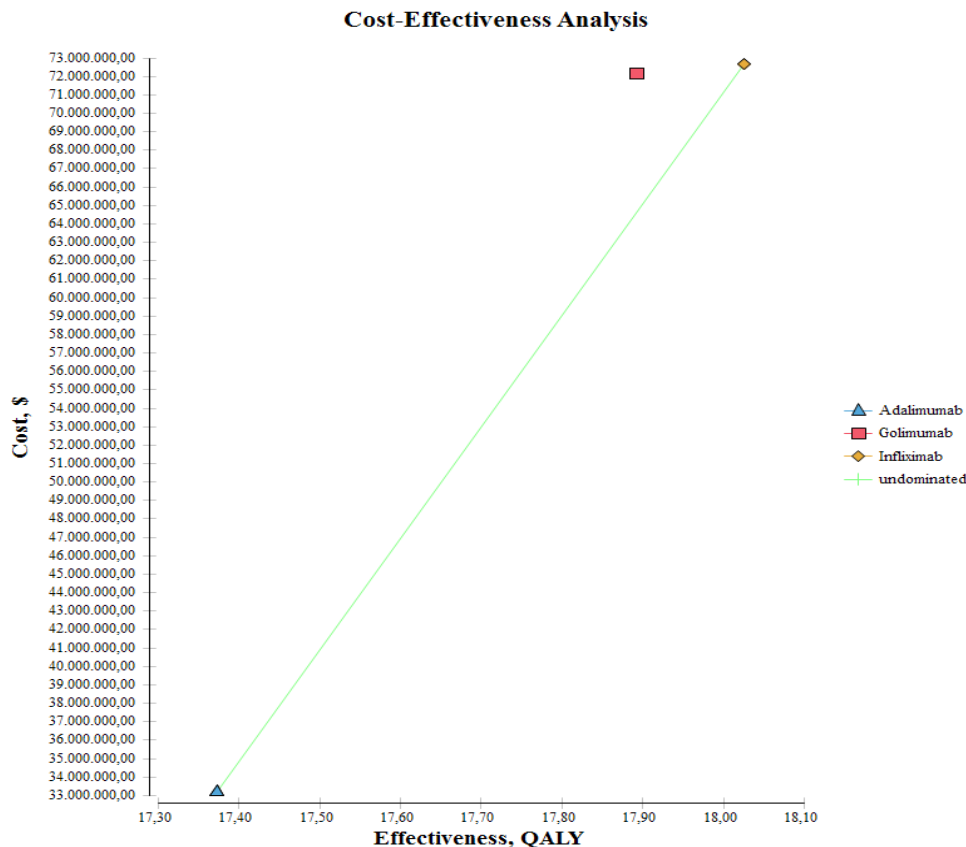
En Chile aún no se define un umbral de pago, sin embargo, sigue la recomendación de la OMS de aceptar como umbral el equivalente a 1 PIB per cápita por AVAC, es decir, 24.796,890 dólares internacionales (70) que equivalen a \$16.624.086 millones de pesos.

#### **Resultados**

La figura 3 presenta el resultado de análisis de costo-utilidad de los tres tratamientos. Este gráfico comienza con adalimumab como comparador inicial, la estrategia menos costosa, pero con menos utilidades (las cuales se representan como años de vida ajustados por calidad (AVAC)) que el resto

de las alternativas. La pendiente de color verde representa la razón de costo efectividad incremental. El cuadrado rojo que representa a golimumab se encuentra fuera de la línea, lo que demuestra que este tratamiento presenta dominancia extendida, por lo que no se considera para la comparación. Adalimumab e infliximab no están dominados, por lo que se podrían considerar potencialmente costo-efectivos.

Figura 3. Gráfico costo-utilidad del caso base



La tabla 5 presenta la comparación entre adalimumab e infliximab. El costo incremental de infliximab equivale a más de un 100% del costo de adalimumab, con una diferencia de QALYs de sólo 0,66. El costo medio de infliximab es de \$4.029.468 y supera en más de un doble al de adalimumab. La RCEI entre adalimumab e infliximab fue de \$59.751.286,77.

Con un umbral de pago de 1 PIB per cápita, que equivale a \$16.624.086, ninguna de las alternativas resulta costo-efectiva.

Tabla 5. Resultados costo-utilidad caso base

| Alternativa | Costo           | Costo incremental | Efectividad | Efectividad incremental | RCEI            |
|-------------|-----------------|-------------------|-------------|-------------------------|-----------------|
| Adalimumab  | \$33.215.473,12 |                   | 17,37       |                         |                 |
| Infliximab  | \$72.651.322,39 | \$39.435.849,27   | 18,03       | 0,66                    | \$59.751.286,77 |

### Análisis de sensibilidad probabilístico

Se realizó un análisis de Monte Carlo con 10.000 iteraciones. Se sensibilizaron todas las variables incluidas en el modelo.

Se observó que el tratamiento con infliximab continuaba siendo el que tenía más costes y presentaba mayor efectividad. Adalimumab tiene costes un 45% más bajos que infliximab, sin embargo, otorga menos efectividad (figura 4).

Figura 4. Análisis de Monte Carlo

| Attribute           | Statistic | Infliximab     | Adalimumab     | Golimumab      |
|---------------------|-----------|----------------|----------------|----------------|
| ▲ Cost              |           |                |                |                |
| Mean                |           | 72.651.322,39  | 33.215.473,12  | 72.147.852,39  |
| Std Deviation       |           | 0,00           | 0,00           | 0,00           |
| Minimum             |           | 72.651.322,39  | 33.215.473,12  | 72.147.852,39  |
| 2.5%                |           | 72.651.322,39  | 33.215.473,12  | 72.147.852,39  |
| 10%                 |           | 72.651.322,39  | 33.215.473,12  | 72.147.852,39  |
| Median              |           | 72.651.322,39  | 33.215.473,12  | 72.147.852,39  |
| 90%                 |           | 72.651.322,39  | 33.215.473,12  | 72.147.852,39  |
| 97.5%               |           | 72.651.322,39  | 33.215.473,12  | 72.147.852,39  |
| Maximum             |           | 72.651.322,39  | 33.215.473,12  | 72.147.852,39  |
| Size (n)            |           | 10.000,00      | 10.000,00      | 10.000,00      |
| Variance            |           | 0,00           | 0,00           | 0,00           |
| Variance/Size       |           | 0,00           | 0,00           | 0,00           |
| SQRT[Variance/Size] |           | 0,00           | 0,00           | 0,00           |
| ▲ Eff               |           |                |                |                |
| Mean                |           | 18,03          | 17,37          | 17,89          |
| Std Deviation       |           | 0,00           | 0,00           | 0,00           |
| Minimum             |           | 18,03          | 17,37          | 17,89          |
| 2.5%                |           | 18,03          | 17,37          | 17,89          |
| 10%                 |           | 18,03          | 17,37          | 17,89          |
| Median              |           | 18,03          | 17,37          | 17,89          |
| 90%                 |           | 18,03          | 17,37          | 17,89          |
| 97.5%               |           | 18,03          | 17,37          | 17,89          |
| Maximum             |           | 18,03          | 17,37          | 17,89          |
| Size (n)            |           | 10.000,00      | 10.000,00      | 10.000,00      |
| Variance            |           | 0,00           | 0,00           | 0,00           |
| Variance/Size       |           | 0,00           | 0,00           | 0,00           |
| SQRT[Variance/Size] |           | 0,00           | 0,00           | 0,00           |
| ▲ NMB               |           |                |                |                |
| Mean                |           | -72.651.322,39 | -33.215.473,12 | -72.147.852,39 |
| Std Deviation       |           | 0,00           | 0,00           | 0,00           |
| Minimum             |           | -72.651.322,39 | -33.215.473,12 | -72.147.852,39 |
| 2.5%                |           | -72.651.322,39 | -33.215.473,12 | -72.147.852,39 |
| 10%                 |           | -72.651.322,39 | -33.215.473,12 | -72.147.852,39 |
| Median              |           | -72.651.322,39 | -33.215.473,12 | -72.147.852,39 |
| 90%                 |           | -72.651.322,39 | -33.215.473,12 | -72.147.852,39 |
| 97.5%               |           | -72.651.322,39 | -33.215.473,12 | -72.147.852,39 |
| Maximum             |           | -72.651.322,39 | -33.215.473,12 | -72.147.852,39 |
| Size (n)            |           | 10.000,00      | 10.000,00      | 10.000,00      |
| Variance            |           | 0,00           | 0,00           | 0,00           |

**Discusión**

En este estudio, infliximab resultó ser la alternativa que presentó mayor efectividad, sin embargo, la efectividad incremental en relación a adalimumab es sólo de 0,66 AVAC, superándolo en costes en aproximadamente un 45%. Infliximab y golimumab fueron los tratamientos que presentaron mayor costo en relación a adalimumab. En esto se incluyen los costos de efectos adversos serios, porcentaje de pacientes que se sometían a colectomía mientras estaban en terapia con algún biológico y los costos de administración de infliximab. Para este último se consideró un costo mayor, ya que como su administración es intravenosa se deben considerar las horas en que el paciente debe estar en una sala de observaciones para que se le administre el biológico.

Chile aún no define un umbral de pago, por lo que adopta las recomendaciones de la OMS la cual refiere que bajo un PIB per cápita una tecnología sanitaria es coste-efectiva, lo que equivale a \$16.624.086, por lo que ninguno de los tratamientos que se compararon son costo-efectivos para Chile.

Estos resultados son similares a otras evaluaciones económicas realizadas en países como Canadá y Polonia. Xie et al (2009) (71), evaluaron la costo-utilidad de infliximab y adalimumab para colitis ulcerosa moderada a grave refractaria al tratamiento convencional, concluyendo que los resultados de la razón de costo efectividad incremental no eran satisfactorios en el tratamiento de la colitis ulcerosa. Stawowczyk et al (2016) (36–37-38), realizaron tres evaluaciones económicas en donde comparan los tres biológicos, golimumab, adalimumab e infliximab por separado, con el tratamiento habitual. Si bien reconocen que el tratamiento con biológicos es más eficaz, también reportan que el costo es elevado en relación al tratamiento estándar.

También se han realizado otros estudios en que se evalúan estos tratamientos en un horizonte temporal más corto, como Tsai et al.(2008)(75), que reportan que el tratamiento de ocho semanas con infliximab, más el tratamiento habitual es rentable.

**Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria**

NICE en la guía de colitis ulcerosa moderada a severa publicada en febrero del año 2015 recomienda el tratamiento con adalimumab, infliximab o golimumab, siempre y cuando la terapia convencional no funcione o no sea la adecuada. Para los niños de 6 a 17 años recomienda el tratamiento con infliximab. Además refiere que las personas deben recibir este tratamiento al menos durante 12 meses, a menos que el tratamiento deje de funcionar, y que su condición debe evaluarse al menos cada 12 meses.

**Acuerdos de riesgo compartido**

Se buscó en la agencia NICE, la cual refiere que el Departamento de Salud y Merck Sharp & Dohme acordaron que golimumab estará disponible para el NHS con un esquema de acceso al paciente

que hace que la dosis de 100 mg de golimumab esté disponible al mismo costo que la dosis de 50 mg.

La última cotización que se recibe de Abbvie, en la especificación de la oferta se menciona que el precio que proponen está basado en la suscripción de un contrato de compra por 5.500 cajas del producto, equivalente a 11.000 jeringas pre-llenadas y que se hará entrega de unidades sin cargo, equivalentes al 18,18% del volumen de la compra, lo que equivale a 1.000 cajas de adalimumab (Humira®), equivalente a 2.000 jeringas pre-llenadas. En golimumab, el laboratorio ofreció un 30% de bonificaciones sin un mínimo de cajas para este descuento, además de la realización de exámenes para los pacientes que lo requieran.

Para infliximab se obtiene un descuento de 11% sobre el precio neto de facturación (\$289.000 por 100mg).

Para Golimumab, la oferta del proveedor contempla una bonificación del 30%.

### **Precio Máximo Industrial**

Los precios de referencia internacional considerados para el tratamiento de la colitis ulcerosa se obtuvieron de las bases reportadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos fueron los siguientes: \$370.325 para 40 mg de Adalimumab; \$501.727 por cada jeringa SC de 50 mg de Golimumab y \$252.832 por cada frasco de 100 mg de Infliximab.

El precio mínimo encontrado en los últimos 3 años de licitaciones en Mercado Público fue de \$240.465 por cada jeringa de 40 mg de Adalimumab; \$ 600.000 por cada jeringa SC de 50 mg de Golimumab y de \$ 272.000 por cada frasco de 100 mg de Infliximab, para el año 2017.

Por último, el precio de las ofertas recibidas por los proveedores de estos tratamientos fueron \$240.465 por Adalimumab 40 mg, \$458.640 para Golimumab 50 mg, y \$289.000 para Infliximab 100 mg. De acuerdo a esto, el Precio Máximo Industrial se calculó como el valor mínimo entre el precio de referencia internacional, precio de compras públicas, y el precio de las cotizaciones recibidas para Adalimumab (\$240.465), y golimumab (\$458.640). En el caso de Infliximab, se utilizó de igual forma el precio de la cotización como el Precio Máximo Industrial (\$289.000).

### **Impacto Presupuestario**

Para estimar el número de pacientes que requerirían tratamiento de segunda línea con anti-TNF alfa se utilizó la prevalencia del estudio piloto de Colitis Ulcerosa en Chile, el cual reporta 80 pacientes por 100.000 habitantes. De estos pacientes, se estimó, de acuerdo a reportes de NICE, que un 20% de los casos tendría diagnóstico de colitis ulcerosa severa y que un 20% sería

resistente al tratamiento de primera línea de acuerdo a opinión de experto y datos nacionales<sup>1</sup>. Las dosis se estimaron para un peso promedio de 70Kg.

### **Adalimumab**

El precio que se utilizó para el impacto presupuestario fue el ofertado por el proveedor \$480.930 neto (2 jeringas pre-llenadas).

De acuerdo al precio ofertado por el proveedor para adalimumab el costo anual del tratamiento para los pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa moderada a severa, refractarios al tratamiento de primera línea, es de \$1.809.739.590 de pesos, calculados al año 2018, monto que desciende a \$352.536.642 de pesos al año 2021.

### **Infliximab**

El precio que se utilizó para el impacto presupuestario fue el precio de ofertado por el proveedor \$289.000 con una bonificación de 11% (precio final \$257.210 frasco 100mg).

De acuerdo al precio ofertado por el proveedor para infliximab, el costo anual del tratamiento para los pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa moderada a severa refractarios al tratamiento de primera línea, es de \$2.423.792.714 de pesos, calculados al año 2018, monto que desciende a \$671.332.124 para el año 2021.

### **Golimumab**

El precio que se utilizó para el impacto presupuestario fue el ofertado por el proveedor \$352.800 neto (50 mg/4 ml).

De acuerdo al precio ofertado por el proveedor para golimumab, el costo anual del tratamiento para los pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa moderada a severa refractarios al tratamiento de primera línea, es de \$2.179.040.931 de pesos, calculados al año 2018, monto que desciende a \$353.377.726 al año 2021.

---

<sup>1</sup> Hernández-Rocha, Cristian, et al. "Diagnóstico y manejo de colitis ulcerosa grave: Una mirada actualizada." Revista médica de Chile 145.1 (2017): 75-84.

## 11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

### Población Bajo Control:

Población del Sistema público que se ha financiado los últimos dos años.

| PPV              | 2015        |           | 2016        |           |
|------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| Tipo Tratamiento | Tratamiento | Biológico | Tratamiento | Biológico |
| Colitis Ulcerosa | 3207        | 24        | 2444        | 27        |

- Especialidades requeridas: Gastroenterólogo, Cirujano.
- Equipo Profesional de Apoyo: enfermería
- Exámenes Asociados: Colonoscopia y Biopsia
- Otros Requerimientos: Cirugía, Estudio TBC latente.
- Red de atención Potencial:  
Establecimientos con pacientes con terapia biológica actual

| SS con Establecimiento PBC | Adalimumab | Infliximab |
|----------------------------|------------|------------|
| SS. Metro Central          | 6          | 4          |
| SS Metro Occidente         | 0          | 11         |
| SS Metro Sur               | 0          | 1          |
| SS Ñuble                   | 0          | 5          |
| SS Talcahuano              | 1          | 0          |
| SS Viña del Mar- Quillota  | 1          | 0          |
| SS Osorno                  | 0          | 3          |

La Red a implementar correspondería a la Red de LRS público y privado para Enfermedad de Crohn actualmente vigente

Brechas: Limitante es el requerimiento quirúrgico en algunos pacientes.

### Conclusión:

**Se recomienda**, ya que Existe oferta de Red tanto pública como privada, con la observación de cierta limitación en la terapia quirúrgica cuando esta se requiera.

## 12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

### Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de Infiximab, adalimumab y golimumab contenida en este informe, algunos estudios recibieron financiamiento de AbbVie y Abbott.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica contenida en este informe, los autores de esta pertenecientes al Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud, declaran no tener conflicto de interés.

### Consideraciones sociales

Dado que los pacientes con colitis ulcerosa tratados con los medicamentos evaluados responden de buena manera, teniendo mejorías en cicatrización de mucosas, remisión, requerimiento de colectomía y calidad de vida, dependiendo del tratamiento, esto tendría impacto en el desarrollo de los pacientes en las distintas etapas de la vida. En la edad adulta podría permitir que los pacientes puedan insertarse de mejor manera en el mercado laboral y tener una mejor permanencia. Sin embargo, el progreso clínico de la enfermedad y las complicaciones asociadas al tratamiento (por ejemplo, infecciones severas) podrían complicar igualmente los beneficios sociales mencionados. Dado que no hay evidencia disponible en niños, no es posible emitir un juicio al respecto.

Por otra parte, debido a que podría aumentar la autonomía de algunos pacientes, el apoyo requerido por familiares u otras redes de apoyo podría disminuirse, lo que tendría un impacto en su entorno social.

### Repercusiones jurídicas

#### A) Medicamento Infiximab:

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Infiximab, desde el año 2012 a abril de 2017, existe un acuerdo extracontractual que otorga cobertura en sistema ISAPRE. Sin embargo, en este acuerdo se indica el medicamento para la patología Artritis Reumatoidea.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N°

20.850, norma que al efecto establece que *“La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”*

Cabe indicar que este medicamento no se encuentra con patente vigente actualmente en Chile.

Se hace presente que la adquisición de este medicamento, al ya estar incorporado a la ley N°20.850, se encuentra sujeto a la regulación establecida en el Título VIII, de la referida Ley.

Asimismo, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición, como el propuesto por el proveedor, para la compra que eventualmente deba hacer la CENABAST.

#### **B) Medicamento Adalimumab**

Al respecto, corresponde señalar que conforme a la información recibida (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Adalimumab, desde el año 2012 a abril de 2017, existen seis requerimientos; un acuerdo extracontractual que otorga cobertura en sistema ISAPRE y cinco recursos rechazados, también en el sistema ISAPRE. Sin embargo, del total de requerimientos, tres fueron solicitados para la patología Artritis Reumatoide (uno de los cuales se solucionó vía transacción), dos para Espondilitis Anquilosante y una para enfermedad de Crohn.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto no se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que *“La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”*, en tanto ésta se encuentra sujeta a

volumen. Sin embargo, el precio utilizado para la determinación del PMI, no considera dicho descuento, por lo que su determinación se ajusta a derecho.

Se hace presente que la adquisición de este medicamento, al ya estar incorporado a la ley N°20.850, se encuentra sujeta a la regulación establecida en el Título VIII, de la referida Ley.

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

### **C) Medicamento Golimumab**

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), el medicamento no ha sido objeto de recursos o de acuerdos extracontractuales.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que *“La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”*

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho, en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor. Al respecto, es dable recordar que el inciso final del artículo 19 del citado Reglamento, dispone que *“este precio máximo industrial no podrá ser superior al promedio de las ofertas recibidas en conformidad al artículo 17.”*

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto. Sin embargo, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición, como el propuesto por el proveedor, sugerencia que se extiende para los tres medicamentos en evaluación.

Por último, conforme al análisis efectuado al presente informe, éste **si** se ajusta a derecho.

### **13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

## **14. CONCLUSIÓN**

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio

## REFERENCIAS

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* [Internet]. 2005 Sep;19 Suppl A:5A–36A. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16151544>
2. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2009;44(4):431–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19101844>
3. Høie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Aug;102(8):1692–701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17555460>
4. Ha CY, Newberry RD, Stone CD, Ciorba MA. Patients with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 Aug;8(8):682–687.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20363368>
5. Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NA. Nonspecific proctocolitis in northeastern Scotland: a community study. *Gastroenterology* [Internet]. 1983 Jul;85(1):1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6852444>
6. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1991 Jan 10;324(2):84–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984188>
7. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 May;126(6):1504–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15168363>
8. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 Jan;142(1):46–54.e42; quiz e30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001864>
9. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785–94.
10. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2012 Dec;6(10):965–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040452>
11. Kornbluth A, Sachar DB. Erratum: Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* [Internet].

- 2010 Mar 23;105(3):500–500. Available from:  
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ajg.2010.52>
12. Christian Jensen B D, Chiong H, Garrido R, Cúneo A, Bocic G, Cáceres M, et al. Resultados de la cirugía en la colitis ulcerosa idiopática / Christian Jensen B y cols Resultados de la cirugía en la colitis ulcerosa idiopática. [cited 2017 Oct 18]; Available from:  
[http://www.cirujanosdechile.cl/revista\\_anteriores/PDF\\_Cirujanos\\_2003\\_04/Rev.Cir.4.03.\(08\).pdf](http://www.cirujanosdechile.cl/revista_anteriores/PDF_Cirujanos_2003_04/Rev.Cir.4.03.(08).pdf)
13. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol [Internet]. 2010 Mar;105(3):501–23; quiz 524. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068560>
14. Archer R, Tappenden P, Ren S, James MMS, Harvey R, Basarir H, et al. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (Including a review of TA140 and TA262): Clinical effectiveness systematic review and economic model. Health Technol Assess (Rockv). 2016;20(39).
15. Chen X, Hou J, Yuan Y, Huang C, Liu T, Mo C, et al. Adalimumab for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. BioDrugs [Internet]. 2016 Jun 27;30(3):207–17. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40259-016-0173-6>
16. Cholanpranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2017 May;45(10):1291–302. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/apt.14030>
17. Cohen LB, Nanau RM, Delzor F, Neuman MG. Biologic therapies in inflammatory bowel disease. Transl Res [Internet]. 2014 Jun;163(6):533–56. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524414000036>
18. Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab Reduces Hospitalizations and Surgery Interventions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2013 Sep [cited 2017 Feb 2];19(10):2098–110. Available from:  
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00054725-201309000-00008>
19. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, et al. Biological Agents for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Ann Intern Med [Internet]. 2014 May 20;160(10):704. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M13-2403>
20. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic Infections With Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Gastroenterol [Internet]. 2013 Aug 7;108(8):1268–76. Available from:  
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ajg.2013.138>
21. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J

- Gastroenterol [Internet]. 2011 Apr 15;106(4):644–59. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ajg.2011.73>
22. Galván-Banqueri M, Vega-Coca MD, Castillo-Muñoz MA, Beltrán Calvo C, Molina López T. Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis. *Farm Hosp* [Internet]. 2015 Mar 1;39(2):80–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817087>
  23. GISBERT JP, GONZÁLEZ-LAMA Y, MATÉ J. Systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2006 Dec 6;25(1):19–37. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2006.03131.x>
  24. Huang X, Lv B, Jin H, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011 Aug 21 [cited 2017 Feb 2];67(8):759–66. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-011-1079-3>
  25. Kawalec P, Mikrut A, Łopuch S. Systematic review of the effectiveness of biological therapy for active moderate to severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Jun;29(6):1159–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.12563>
  26. Kawalec P, Pilc A. An indirect comparison of infliximab versus adalimumab or golimumab for active ulcerative colitis. *Arch Med Sci* [Internet]. 2016;5:1097–109. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/aoms.2016.58682>
  27. Kokkinidis DG, Bosdelekidou EE, Iliopoulou SM, Tassos AG, Texakalidis PT, Economopoulos KP, et al. Emerging treatments for ulcerative colitis: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2017 May 14;1–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2017.1326163>
  28. LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. In: LeBlanc K, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008655.pub3>
  29. Lopez A, Ford AC, Colombel J-F, Reinisch W, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2015 May;47(5):356–64. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865815001711>
  30. Lv R, Qiao W, Wu Z, Wang Y, Dai S, Liu Q, et al. Tumor Necrosis Factor Alpha Blocking Agents as Treatment for Ulcerative Colitis Intolerant or Refractory to Conventional Medical Therapy: A Meta-Analysis. *Cominelli F*, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan 27 [cited 2017 Feb 2];9(1):e86692. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0086692>
  31. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. In: Akobeng AK, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2017 Feb 2]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005112>

32. Mei W-Q, Hu H-Z, Liu Y, Li Z-C, Wang W-G. Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 May 21;21(19):6044–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019471>
33. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Therapy of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2016 Aug;36(8):870–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/phar.1785>
34. Nikfar S, Ehteshami- S, Abdollahi M. A Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy and Adverse Events of Infliximab in Comparison to Corticosteroids and Placebo in Active Ulcerative Colitis. *Int J Pharmacol* [Internet]. 2011 Mar 1;7(3):325–32. Available from: <http://www.scialert.net/abstract/?doi=ijp.2011.325.332>
35. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Meta-analysis technique confirms the effectiveness of anti-TNF-alpha in the management of active ulcerative colitis when administered in combination with corticosteroids. *Med Sci Monit* [Internet]. 2007 Jul;13(7):PI13-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17599035>
36. Song Y-N, Zheng P. Efficacy and safety of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *J Food Drug Anal* [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Feb 2];23(1):1–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1021949814000908>
37. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Apr;39(7):660–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12644>
38. Thorlund K, Druyts E, Toor K, Mills EJ. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 May 4;9(5):693–700. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17474124.2015.1024657>
39. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: An indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2014 Jul;8(7):571–81. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1016/j.crohns.2014.01.010>
40. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(10):e0165435. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0165435>
41. Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2009;2:101–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21694833>
42. Williams CJM, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment*

- Pharmacol Ther [Internet]. 2014 Mar;39(5):447–58. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12624>
43. Yang Z, Ye X-Q, Zhu Y-Z, Liu Z, Zou Y, Deng Y, et al. Short-term effect and adverse events of adalimumab versus placebo in inducing remission for moderate-to-severe ulcerative colitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2015;8(1):86–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784977>
  44. Zhang ZM, Li W, Jiang XL. Efficacy and Safety of Adalimumab in Moderately to Severely Active Cases of Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Published Placebo-Controlled Trials. *Gut Liver* [Internet]. 2016 Mar 23;10(2):262. Available from: <http://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl15042>
  45. European Medicines Agency (EMA). Simponi (golimumab) [Internet]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf)
  46. European Medicines Agency (EMA). Infliximab (Remicade) [Internet]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)
  47. European Medicines Agency (EMA). Humira (adalimumab) [Internet]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)
  48. AbbVie (prior sponsor A. A Study of Adalimumab in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. 2009.
  49. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, et al. The Effects of Infliximab Therapy on Health-Related Quality of Life in Ulcerative Colitis Patients. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Apr;102(4):794–802. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1111/j.1572-0241.2007.01094.x>
  50. Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Aug 18;32(8):984–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2010.04435.x>
  51. Probert CSJ, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott IDR, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* [Internet]. 2003 Jul;52(7):998–1002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801957>
  52. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D’Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A TR. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780–7.
  53. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long-term Infliximab Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: The ACT-1 and -2 Extension Studies. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2012 Feb;18(2):201–11. Available from:

- <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00054725-201202000-00001>
54. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE CJ. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462–76.
  55. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jan;146(1):96–109.e1. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650851300886X>
  56. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D’Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257–265.e3.
  57. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jan;146(1):85–95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508513008469>
  58. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy Rate Comparison After Treatment of Ulcerative Colitis With Placebo or Infliximab. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1250–60.
  59. Sandborn WJ, Colombel JF, D’Haens G, Van Assche G, Wolf D, Kron M, Lazar A, Robinson AM, Yang M, Chao JD TR. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(2):204–13.
  60. Sandborn WJ, Wolf DC, Van Assche G, Yang M, Mulani PM, Reilly N, et al. Rapid onset of adalimumab and long-term efficacy among week-8 responders in adults with moderate to severe active Ulcerative Colitis: O-7. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2011;17. Available from: [http://journals.lww.com/ibdjournal/Fulltext/2011/12002/Rapid\\_onset\\_of\\_adalimumab\\_and\\_long\\_term\\_efficacy.9.aspx](http://journals.lww.com/ibdjournal/Fulltext/2011/12002/Rapid_onset_of_adalimumab_and_long_term_efficacy.9.aspx)
  61. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2001 May;7(2):83–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11383595>
  62. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Feb 24;49(2):283–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-013-0922-y>
  63. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Dec 8;353(23):2462–76. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa050516>
  64. Rutgeerts P, Feagan B, Olson A. . A randomized placebo-controlled trial of infliximab therapy for active ulcerative colitis: Act I trial. *Gastroenterology*. 2005;128 (Suppl):689.

65. Feagan BG , Sandborn WJ , Lazar A , Thakkar RB , Huang B , Reilly N , Chen N , Yang M , Skup M , Mulani P CJ. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):110–8.
66. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D’Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* [Internet]. 2011 Jun 1;60(6):780–7. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2010.221127>
67. Departamento de estadísticas e Información en salud.
68. Puneekar YS, Hawkins N. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *Eur J Heal Econ*. 2010;11(1):67–76.
69. Guía Metodológica para la Evaluación Económica de Intervenciones en Salud en Chile. Santiago, Chile; 2013.
70. International Monetary Fund.
71. Xie F, Blackhouse G, Assasi N, Gaebel K, Robertson D, Goeree R. Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2009;7(1):20.
72. Stawowczyk E, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of 1-Year Treatment with Golimumab/Standard Care and Standard Care Alone for Ulcerative Colitis in Poland. *PLoS One*. 2016;11(8).
73. Stawowczyk E, Kawalec P, Pilc A. Cost-utility analysis of 1-year treatment with adalimumab/standard care and standard care alone for ulcerative colitis in Poland. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(11):1319–25.
74. Stawowczyk E, Kawalec P, Pilc A. Cost-Utility Analysis of Infliximab with Standard Care versus Standard Care Alone for Induction and Maintenance Treatment of Patients with Ulcerative Colitis in Poland. *Pharmacotherapy*. 2016;36(5):472–81.
75. Tsai HH, Puneekar YS, Morris J, Fortun P. A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(10):1230–9.

## ANEXO SEGURIDAD

### Seguridad de Adalimumab

#### Resumen del perfil de seguridad

Humira® se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. Los datos están basados en ensayos controlados pivotaes que incluyeron 6.089 pacientes tratados con Humira® y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotaes fue 5,9% para los pacientes tratados con Humira® y 5,4% para el grupo control.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.

Se han notificado reacciones adversas graves con Humira®. Los antagonistas del TNF, como Humira®, afectan al sistema inmune, y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer. Se han notificado también en asociación con el uso de Humira® infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

### Población pediátrica

#### Reacciones adversas en pacientes pediátricos

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia pos-comercialización y se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia en la Tabla 3: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones.

Tabla de reacciones adversas

| Sistema de clasificación de órganos                                               | Frecuencia      | Reacciones adversas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones*                                                      | Muy frecuentes  | infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                   | Frecuentes      | infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infección de las articulaciones, |
|                                                                                   | Poco frecuentes | infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) * | Frecuentes      | cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                   | Poco frecuentes | linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                  |                 |                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | Raras           | leucemia1)                                                                                                                      |
|                                                  | No conocida     | linfoma hepatoesplénico de células T1) carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)1)                   |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático* | Muy frecuentes  | leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia                                                                   |
|                                                  | Frecuentes      | leucocitosis, trombocitopenia                                                                                                   |
|                                                  | Poco frecuentes | púrpura trombocitopénica idiopática                                                                                             |
|                                                  | Raras           | pancitopenia                                                                                                                    |
| Trastornos del Sistema inmunológico*             | Frecuentes      | hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)                                                                     |
|                                                  | Poco frecuentes | sarcoidosis1), vasculitis                                                                                                       |
|                                                  | Raras           | anafilaxia1)                                                                                                                    |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición     | Muy frecuentes  | incremento de lípidos                                                                                                           |
|                                                  | Frecuentes      | hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación |
| Trastornos psiquiátricos                         | Frecuentes      | Cambios de humor (incluyendo depresión) ansiedad, insomnio                                                                      |
| Trastornos del sistema nervioso*                 | Muy frecuentes  | Cefalea                                                                                                                         |
|                                                  | Frecuentes      | parestias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa                                                    |
|                                                  | Poco frecuentes | accidente cerebrovascular1), temblor, neuropatía                                                                                |
|                                                  | Raras           | esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) 1)                  |
| Trastornos oculares                              | Frecuentes      | alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos                                                                 |
|                                                  | Poco frecuentes | Diplopía                                                                                                                        |
| Trastornos del oído y del laberinto              | Frecuentes      | vértigo                                                                                                                         |
|                                                  | Poco frecuentes | sordera, tinnitus                                                                                                               |

|                                                      |                 |                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos cardíacos*                                | Frecuentes      | taquicardia,                                                                                                                                           |
|                                                      | Poco frecuentes | infarto de miocardio <sup>1</sup> ), arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva                                                                       |
|                                                      | Raras           | paro cardíaco                                                                                                                                          |
| Trastornos vasculares                                | Frecuentes      | hipertensión, rubor, hematomas                                                                                                                         |
|                                                      | Poco Frecuentes | aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis                                                                                          |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos* | Frecuentes      | asma, disnea, tos                                                                                                                                      |
|                                                      | Poco frecuentes | embolia pulmonar <sup>1</sup> ), enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, efusión pleural <sup>1</sup> ) |
|                                                      | Raras           | fibrosis pulmonar <sup>1</sup> )                                                                                                                       |
| Trastornos gastrointestinales                        | Muy frecuentes  | dolor abdominal, náuseas y vómitos                                                                                                                     |
|                                                      | Frecuentes      | hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco                                                   |
|                                                      | Poco frecuentes | pancreatitis, disfagia, edema facial                                                                                                                   |
|                                                      | Raras           | perforación intestinal <sup>1</sup> )                                                                                                                  |
| Trastornos hepatobiliares*                           | Muy frecuentes  | incremento de enzimas hepáticas                                                                                                                        |
|                                                      | Poco frecuentes | colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina                                                                         |
|                                                      | Raras           | Hepatitis, reactivación de la hepatitis B <sup>1</sup> ), hepatitis autoinmune <sup>1</sup> )                                                          |
|                                                      | No conocida     | fallo hepático <sup>1</sup> )                                                                                                                          |
| Trastornos de la piel y del tejido                   | Muy frecuentes  | rash (incluyendo rash exfoliativo),                                                                                                                    |

|                                                                    |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| subcutáneo                                                         | Frecuentes      | empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) 1), urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasia, hiperhidrosis alopecia1), prurito. |
|                                                                    | Poco frecuentes |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                    | Raras           | Sudores nocturnos, cicatrices                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                    | No conocida     | eritema multiforme1),<br>síndrome de Stevens-Johnson1), angioedema1),<br>vasculitis cutánea1)<br><br>empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis1)                                                                                                     |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo             | Muy frecuentes  | dolor musculoesquelético                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                    | Frecuentes      | espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)                                                                                                                                                                           |
|                                                                    | Poco frecuentes | rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                    | Raros           | síndrome similar al lupus1)                                                                                                                                                                                                                                    |
| Trastornos renales y urinarios                                     | Frecuentes      | insuficiencia renal, hematuria,                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                    | Poco frecuentes | nocturia                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                    | Poco frecuentes | disfunción eréctil                                                                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración* | Muy frecuentes  | reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)                                                                                                                                                                                |
|                                                                    | Frecuentes      | dolor de pecho, edema, pirexia1)                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                    | Poco frecuentes | Inflamación                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Exploraciones complementarias*                                     | Frecuentes      | alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática             |

|                                                                        |            |                                  |
|------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------|
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales. | Frecuentes | alteraciones de la cicatrización |
|------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------|

\*\*incluyendo los estudios de extensión abierta.

1) incluyendo datos de notificaciones espontáneas

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, el 12,9 % de los pacientes tratados con Humira® desarrollaron reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2 % de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

### Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira® y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con Humira® tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira® y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con Humira®, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidiomycosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

### Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con Humira® en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 –pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una

exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de Humira® en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de Humira® en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes al año durante un ensayo de Humira® en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con Humira® en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), en una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con Humira®, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con Humira® fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con Humira® y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con Humira® y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) entre los pacientes tratados con Humira® y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) entre los pacientes tratados con Humira® y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años, que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes-año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia pos-comercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1.000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1.000 pacientes tratados/año, respectivamente.

Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab.

#### Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con Humira® y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos dieron títulos positivos en la Semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con Humira® en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

#### Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de Humira® en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT  $\geq 3$  SLN en un 3,7% de los pacientes tratados con Humira® y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de Humira® en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT  $\geq 3$  SLN en un 6,1% de los pacientes tratados con Humira® y en un 1,3% de los pacientes del grupo control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT  $\geq 3$  SLN en los ensayos de fase 3 de Humira® en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a 4 años.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de Humira® en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT  $\geq 3$  SLN en un 0,9% de los pacientes tratados con Humira® y en un 0,9% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos Fase 3 de Humira® en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosificación ajustados por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT  $\geq 3$  sobre el límite normal en el 2,6% (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes inicialmente.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de Humira® en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT  $\geq 3$  SLN en un 1,8% de los pacientes tratados con Humira® y en un 1,8% de los pacientes del grupo control.

No se produjeron aumentos de ALT  $\geq 3$  SLN en los ensayos clínicos fase 3 de Humira® en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con Humira® (dosis inicial de 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la Semana 4), se produjeron aumentos de ALT  $\geq 3$  SLN en un 0,3% de los pacientes tratados con Humira® y un 0,6% de los pacientes del grupo control, en pacientes con hidradenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que han recibido adalimumab, se han notificado además casos de fallo hepático, así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como la hepatitis, incluida la hepatitis autoinmune, en el periodo de post comercialización.

#### Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de Humira® y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con Humira® solo.

### **Seguridad de Golimumab**

#### Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa al medicamento (RAM) más frecuente notificada en el periodo controlado de los ensayos pivotaes en AR, APs, EA, EANR, y CU, fue la infección del tracto respiratorio superior, produciéndose en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab, en comparación con el 11,0% de los pacientes control. Las reacciones adversas más graves que se han notificado con golimumab son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (síndrome tipo lupus), reacciones hematológicas, hipersensibilidad sistémica grave (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis, linfoma y leucemia.

#### Tabla de reacciones adversas

En la tabla se enumeran las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos y las notificadas de la experiencia postcomercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla de las RAM

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Infecciones e infestaciones</p> <p>Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)</p> <p>Frecuentes: Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, absceso</p> <p>Poco frecuentes: Sepsis incluyendo shock séptico, pielonefritis</p> <p>Raras: Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterianas, infección por micobacterias atípicas y protozoos), reactivación de la hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa</p> |
| <p>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</p> <p>Poco frecuentes: Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevus melanocítico)</p> <p>Raras: Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel</p> <p>Frecuencia no conocida: Linfoma de células T hepatoesplénico*</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</p> <p>Frecuentes: Anemia</p> <p>Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia</p> <p>Raras: Anemia aplásica</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Trastornos del sistema inmunológico</p> <p>Frecuentes: Reacciones alérgicas (broncoespasmos, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpos positivos</p> <p>Raras: Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Trastornos endocrinos</p> <p>Poco frecuentes: Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</p> <p>Poco frecuentes: Glucosa elevada en sangre, lípidos elevados</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Trastornos psiquiátricos</p> <p>Frecuentes: Depresión, insomnio</p>                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>Trastornos del sistema nervioso</p> <p>Frecuentes: Mareo, cefalea, parestesias Poco frecuentes: Alteraciones del equilibrio</p> <p>Raras: Trastornos desmielinizantes (central y periférico), disgeusia</p>                                                                                                                                 |
| <p>Trastornos oculares:</p> <p>Poco frecuentes: Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación)</p>                                                                                                                                                    |
| <p>Trastornos cardíacos</p> <p>Poco frecuentes: Arritmia, trastorno isquémico de las arterias coronarias Raras: Insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento)</p>                                                                                                                                                        |
| <p>Trastornos vasculares</p> <p>Frecuentes: Hipertensión</p> <p>Poco frecuentes: Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción Raras: Fenómeno de Raynaud</p>                                                                                                                                                                        |
| <p>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</p> <p>Frecuentes: Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial)</p> <p>Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial</p>                                                                                                                              |
| <p>Trastornos gastrointestinales</p> <p>Frecuentes: Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, alteraciones gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis), estomatitis</p> <p>Poco frecuentes: Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico</p>                                                            |
| <p>Trastornos hepatobiliares</p> <p>Frecuentes: Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada</p> <p>Poco frecuentes: Colelitiasis, trastornos hepáticos</p>                                                                                                                                                            |
| <p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</p> <p>Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia, dermatitis</p> <p>Poco frecuentes: Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis preexistente, palmar/plantar y pustular), urticaria</p> <p>Raras: Exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea)</p> |
| <p>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</p> <p>Raras: Síndrome tipo lupus</p>                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos renales y urinarios<br>Raras: Trastornos vesicales, trastornos renales                                                                                                                                                                                                                                   |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama<br>Poco frecuentes: Trastornos de la mama, trastornos menstruales                                                                                                                                                                                                   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración<br>Frecuentes: Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, cardenales, prurito, irritación y parestesias en la zona de inyección), malestar torácico<br>Raras: Alteración de la cicatrización |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:<br>Frecuentes: Fracturas óseas                                                                                                                                                                                                |

\* Observado con otros antagonistas del TNF.

A lo largo de esta sección, la mediana de duración del seguimiento (aproximadamente 4 años) se presenta, en general, para todos los tratamientos de golimumab. Donde el tratamiento de golimumab se describe por dosis, la mediana de duración del seguimiento varía (aproximadamente, 2 años para dosis de 50 mg y aproximadamente, 3 años para dosis de 100 mg), ya que los pacientes pueden haber cambiado entre las dosis.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Infecciones

La reacción adversa más frecuente notificada, en el periodo controlado de los ensayos pivotaes, fue la infección del tracto respiratorio superior, presente en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 60,8; intervalo de confianza [IC] del 95%: 55,0, 67,1) en comparación con el 11,0% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 54,5; IC del 95%: 46,1, 64,0). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones del tracto respiratorio superior fue de 34,9 episodios, IC del 95%: 33,8, 36,0 en los pacientes tratados con golimumab.

En el período controlado de los ensayos pivotaes, se observaron infecciones en el 23,0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 132,0; IC del 95%: 123,3, 141,1) en comparación con el 20,2% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 122,3; IC del 95%: 109,5, 136,2). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100

pacientes-año de infecciones fue de 81,1 episodios, IC del 95%: 79,5, 82,8 en los pacientes tratados con golimumab.

En el período controlado de los ensayos en AR, APs, EA y EANR, se observaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1,2% de los pacientes control. Durante el seguimiento la incidencia de infecciones graves por cada 100 pacientes-año en el período controlado de los ensayos en AR, APs, EA y EANR, fue de 7,3 episodios; IC del 95%: 4,6, 11,1 en el grupo de tratamiento con golimumab 100 mg, 2,9; IC del 95%: 1,2, 6,0 en el grupo de tratamiento con golimumab 50 mg y 3,6; IC del 95%: 1,5, 7,0 en el grupo placebo. En el período controlado de los ensayos de CU de inducción con golimumab, se observaron infecciones graves en el 0,8% de los pacientes tratados con golimumab en comparación con el 1,5% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones graves detectadas en los pacientes tratados con golimumab fueron tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace mortal. En las fases controladas y no controladas de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y TB en pacientes tratados con golimumab 100 mg en comparación con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. La incidencia por cada 100 pacientes-año de todas las infecciones graves fue de 4,1 episodios, IC del 95%: 3,6, 4,5 en los pacientes tratados con golimumab 100 mg y de 2,5 episodios, IC del 95%: 2,0, 3,1 en los pacientes tratados con golimumab 50 mg.

## **Neoplasias**

### Linfoma

En los ensayos pivotaes, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab fue mayor que la esperada en la población general. En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparada con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. Se diagnosticó linfoma en 11 pacientes (1 en el grupo de tratados con golimumab 50 mg y 10 en los grupos de tratados con golimumab 100 mg) con una incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año durante el seguimiento de 0,03 (0,00, 0,15) y de 0,13 (0,06, 0,24) episodios con golimumab 50 mg y 100 mg, respectivamente, y de 0,00 (0,00, 0,57) episodios con placebo. La mayoría de los linfomas se produjeron en el estudio GO-AFTER, que reclutó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF, siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria.

### Neoplasias distintas al linfoma

En los períodos controlados de los ensayos pivotaes y durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en el grupo tratado con golimumab y en los grupos control. Durante

aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar a la de la población general.

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticó cáncer de piel no melanoma en cinco pacientes tratados con placebo, 10 con golimumab 50 mg y 31 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,36 (0,26, 0,49) con golimumab combinado y de 0,87 (0,28, 2,04) con placebo.

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticaron neoplasias, sin incluir melanoma, linfoma ni cáncer de piel no melanoma, en cinco pacientes tratados con placebo, 21 con golimumab 50 mg y 34 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,48 (0,36, 0,62) con golimumab combinado y de 0,87 (0,28, 2,04) con placebo.

#### Casos notificados en los ensayos clínicos en asma

En un ensayo clínico exploratorio, los pacientes con asma grave persistente recibieron una dosis de carga de golimumab (150% de la dosis asignada) por vía subcutánea en la semana 0, seguida de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg o golimumab 50 mg por vía subcutánea cada cuatro semanas hasta la semana 52. Se notificaron ocho neoplasias en el grupo combinado de tratamiento con golimumab (n = 230) y ninguno en el grupo placebo (n = 79). Se notificó linfoma en un paciente, cáncer de piel no melanoma en dos pacientes y otras neoplasias en cinco pacientes. No se observó un agrupamiento específico de ningún tipo de neoplasia.

Durante la fase controlada con placebo del ensayo, la incidencia (IC del 95%) de todas las neoplasias por 100 pacientes y año de seguimiento en el grupo de tratamiento con golimumab fue de 3,19 (1,38, 6,28). En este ensayo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento en los tratados con golimumab fue de 0,40 (0,01, 2,20) para el linfoma, de 0,79 (0,10, 2,86) para el cáncer de piel no melanoma y de 1,99 (0,64, 4,63) para otras neoplasias. En los pacientes que recibieron placebo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de estas neoplasias fue de 0,00 (0,00, 2,94). Se desconoce la relevancia de este dato.

#### Trastornos neurológicos

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de enfermedad desmielinizante en pacientes tratados con golimumab 100 mg en comparación con pacientes tratados con golimumab 50 mg.

#### Elevaciones de las enzimas hepáticas

En el período controlado de los ensayos pivotaes en AR y APs, la proporción de pacientes tratados con golimumab y de pacientes control que presentaron elevación leve de la ALT ( $> 1$  y  $< 3$  x límite superior de la normalidad [LSN]) fue similar (del 22,1% al 27,4%); en los ensayos en EA y en EANR, se observó una elevación leve de la ALT en un mayor número de pacientes tratados con golimumab (26,9%) que de pacientes control (10,6%). En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en AR y APs, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años la incidencia de la elevación leve de la ALT también fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. En el período controlado de los ensayos pivotaes en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones leves de la ALT ( $> 1$  y  $< 3$  x LSN) en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y pacientes control (de 8,0% a 6,9%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación leve de la ALT fue del 24,7% en pacientes que reciben golimumab durante el período de mantenimiento del estudio en CU.

En el período controlado de los ensayos pivotaes en AR y EA, la elevación de la ALT  $\geq 5$  x LSN fue poco frecuente y se observó en más pacientes tratados con golimumab (del 0,4% al 0,9%) que en pacientes control (0,0%). No se observó esta tendencia en la población con APs. En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en AR, APs y EA, con una mediana de seguimiento de 5 años, la elevación de la ALT  $\geq 5$  x LSN tuvo una incidencia similar en los pacientes tratados con golimumab y los pacientes control. Por lo general, estas elevaciones fueron asintomáticas y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron al continuar o suspender el tratamiento con golimumab o al modificar los medicamentos concomitantes. No se notificaron casos en los períodos controlados y no controlados del ensayo de la EANR (hasta 1 año). En los períodos controlados de los ensayos pivotaes en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones de la ALT  $\geq 5$  x LSN en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y tratados con placebo (de 0,3% a 1,0%, respectivamente). En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación de la ALT  $\geq 5$  x LSN fue del 0,8% en pacientes que reciben golimumab durante el período de mantenimiento del estudio en CU.

Dentro de los ensayos pivotaes en AR, APs, EA y EANR, un paciente en un ensayo en AR con alteraciones hepáticas previas y medicamentos como factor de confusión que había recibido golimumab sufrió una hepatitis icterica no infecciosa que resultó mortal. No puede excluirse el papel de golimumab como un factor contribuyente o agravante.

### **Reacciones en la zona de inyección**

En los períodos controlados de los ensayos pivotaes, el 5,4% de los pacientes tratados con golimumab presentaron reacciones en la zona de inyección, frente al 2,0% en los pacientes control. La presencia de anticuerpos anti-golimumab puede incrementar el riesgo de reacciones en la zona de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron leves o moderadas, siendo la manifestación más frecuente el eritema en la zona de inyección. Las reacciones en la zona de inyección no suelen requerir que se interrumpa el tratamiento.

En los ensayos controlados de fase IIb y/o III en AR, APs, EA, EANR, asma persistente grave y en los ensayos de fase II/III en CU, ningún paciente tratado con golimumab sufrió reacciones anafilácticas.

### **Autoanticuerpos**

Durante el año de seguimiento de los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes, el 3,5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2,3% de los pacientes control tuvieron por primera vez un resultado positivo para ANA (título de 1:160 o mayor). La frecuencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) al año de seguimiento fue del 1,1% en los pacientes que al inicio del tratamiento habían sido negativos para dichos anticuerpos.

### **Población pediátrica**

#### Artritis idiopática juvenil poliarticular

La seguridad de golimumab ha sido estudiada en un ensayo de fase III en 173 pacientes de 2 a 17 años con AIJp. El periodo medio de seguimiento fue de aproximadamente dos años. En este ensayo, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas fueron generalmente similares a aquellas observadas en los ensayos en AR en adultos.

### **Infliximab**

#### Reacciones adversas

En los ensayos clínicos, la reacción adversa (RA) más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes tratados con placebo. Las Ras más graves asociadas con el uso de bloqueantes del TNF notificadas con Infliximab son reactivación del VHB, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, el lupus eritematoso sistémico/síndrome pseudolúpico, enfermedades

desmielinizantes, acontecimientos hepatobiliares, linfomas, linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción similar a sarcoidosis, abscesos intestinales o perianales (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión.

#### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las Ras basadas en los resultados de los ensayos clínicos así como las notificadas durante el periodo de postcomercialización, pudiendo alguna de ellas llegar a ser mortal. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla de reacciones adversas en ensayos clínicos y a partir de la experiencia postcomercialización.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>Frecuentes:</u> Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos)</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis)</p> <p><u>Raras:</u> Meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.</p> <p><u>Frecuencia no conocida:</u> Infección postvacunal (tras la exposición a infliximab en el útero)*.</p> | <p>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)</p> <p><u>Raras:</u> Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.</p> <p><u>Frecuencia no conocida:</u> Linfoma de células T hepatoesplénico</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                                                                                | <p><u>Frecuentes:</u> Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.</p> <p><u>Raras:</u> Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.</p> |
| Trastornos del sistema inmunológico                                                                                            | <p><u>Frecuentes:</u> Síntoma alérgico respiratorio.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> Reacción anafiláctica, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero.</p> <p><u>Raras:</u> Shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis.</p>                                                                 |
| Trastornos psiquiátricos                                                                                                       | <p><u>Frecuentes:</u> Depresión, insomnio.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.</p> <p><u>Raras:</u> Apatía.</p>                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos del sistema nervioso                                                                                                | <p><u>Muy frecuentes:</u> Cefalea.</p> <p><u>Frecuentes:</u> Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> Crisis convulsivas, neuropatías.</p> <p><u>Raras:</u> Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad similar a la esclerosis múltiple y la neuritis óptica), enfermedades</p> |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | desmielinizantes periféricas (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Trastornos oculares                                 | <p><u>Frecuentes:</u> Conjuntivitis.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> Queratitis, edema periorbitario, orzuelo.</p> <p><u>Raras:</u> Endoftalmitis.</p> <p><u>Frecuencia no conocida:</u> Pérdida visual transitoria ocurrida durante o en las 2 horas de perfusión.</p>                                                                                                                                                                         |
| Trastornos cardíacos                                | <p><u>Frecuentes:</u> Taquicardia, palpitaciones.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> Fallo cardíaco (nuevo o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia.</p> <p><u>Raras:</u> Cianosis, derrame pericárdico.</p> <p><u>Frecuencia no conocida:</u> Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.</p>                                                                                                                                             |
| Trastornos vasculares                               | <p><u>Frecuentes:</u> Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma.</p> <p><u>Raras:</u> Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo.</p>                                                                                                                                                                                         |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <p><u>Muy frecuentes:</u> Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis.</p> <p><u>Frecuentes:</u> Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural.</p> <p><u>Raras:</u> Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).</p> |

|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales                          | <p><u>Muy frecuentes:</u> Dolor abdominal, náusea.</p> <p><u>Frecuentes:</u> Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Trastornos hepatobiliares                              | <p><u>Frecuentes:</u> Función hepática anormal, elevación de transaminasas.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.</p> <p><u>Raras:</u> Hepatitis autoinmune, ictericia.</p> <p><u>Frecuencia no conocida:</u> Fallo hepático.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          | <p><u>Frecuentes:</u> Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> Erupción vesicular, onicomicosis, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.</p> <p><u>Raras:</u> Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculosis.</p> <p><u>Frecuencia no conocida:</u> Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.</p> |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | <p><u>Frecuentes:</u> Artralgias, mialgia, dolor de espalda</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Trastornos renales y urinarios                         | <p><u>Frecuentes:</u> Infección del tracto urinario.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> Pielonefritis.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                   |                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Poco frecuentes:</u> Vaginitis.                                |                                                                                        |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                                                                                        |
| <u>Muy frecuentes:</u>                                            | Reacción relacionada con la perfusión, dolor.                                          |
| <u>Frecuentes:</u>                                                | Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el punto de inyección, escalofríos, edema. |
| <u>Poco frecuentes:</u>                                           | Alteraciones en la cicatrización.                                                      |
| Raras: Lesión granulomatosa.                                      |                                                                                        |
| Exploraciones complementarias                                     |                                                                                        |
| <u>Poco frecuentes:</u>                                           | Autoanticuerpos positivos.                                                             |
| <u>Raras:</u>                                                     | Alteraciones del complemento.                                                          |

\* incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG).

#### Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante una perfusión o en 1 hora después de la perfusión. En los ensayos clínicos en Fase III, el 18 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 5 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción relacionada con la perfusión. En general, una mayor proporción de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la perfusión en comparación con los pacientes que recibieron infliximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpió el tratamiento por reacciones relacionadas con la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin necesidad de tratamiento. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, hasta la semana 6, el 27 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, el 9 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento.

En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las tres primeras perfusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las perfusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la perfusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90

minutos o menos, y el 44 % de los pacientes (454 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15 % de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4 % de los pacientes.

En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron en el 16,6 % (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5 % (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5,6 % (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la perfusión (< 1 %) en un paciente que recibía infliximab en monoterapia.

En la experiencia postcomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo grave, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de Infliximab. Se han notificado casos de pérdida visual transitoria ocurridos durante o en las 2 horas de perfusión de Infliximab. También se han notificado casos (algunos mortales) de isquemia/infarto de miocardio y arritmia, algunos asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión de infliximab.

#### Reacciones a la perfusión tras la readministración de Infliximab

Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis de moderada a grave para evaluar la eficacia y seguridad de una terapia de mantenimiento a largo plazo frente a la readministración con un régimen de inducción de Infliximab (máximo cuatro infusiones en semana 0, 2, 6 y 14) tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante. En el brazo de readministración, el 4 % de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la perfusión frente a < 1 % (1/222) en terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la perfusión ocurrieron en la semana 2, durante la segunda perfusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se suspendió la administración de Infliximab y/o se inició otro tratamiento con una total resolución de los signos y síntomas.

#### Hipersensibilidad tardía

En ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de Infliximab menores de 1 año. En los estudios en psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad tardía se produjeron temprano en el curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes

experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea.

No existen suficientes datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad tardía tras intervalos libres de Infiximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de Infiximab .

En un ensayo clínico de 1 año de duración con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (estudio ACCENT I), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4%.

#### Inmunogenicidad

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El empleo concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión.

En ensayos clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 24 % de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15 % de todos los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4 % de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26 % de los pacientes que no recibieron metotrexato al comienzo del tratamiento). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente a infliximab en el 3,3 % de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3 % de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente a infliximab.

#### Infecciones

En pacientes tratados con Infliximab se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad > 5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

En ensayos clínicos, un 36 % de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con un 25 % de los pacientes tratados con placebo.

En ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue superior en pacientes tratados con infliximab más metotrexato que en los tratados solamente con metotrexato especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores.

En las notificaciones espontáneas de postcomercialización, las infecciones son los acontecimientos adversos graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido unas consecuencias mortales. Casi el 50 % de las muertes notificadas se han asociado a infección. Se han notificado casos de tuberculosis, algunas veces mortal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar.

#### Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas

En ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, con 5.494 pacientes año, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia que no fue linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, representando 941 pacientes año.

En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, representando 6.234 pacientes año (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias que no fueron linfoma.

Se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas, en la fase postcomercialización.

En un ensayo clínico preliminar que incluía pacientes con EPOC, de moderada a severa, que eran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con Infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluido 1 linfoma. La duración media de seguimiento fue de 0,8 años (incidencia 5,7 % [95 % IC 2,65 % - 10,6 %]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia 1,3 % [95 % IC 0,03 % - 7,0 %]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en cabeza y cuello.

Un estudio retrospectivo de cohorte de base poblacional encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años.

Además, se han notificado en la fase de postcomercialización casos de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Infliximab que en su gran mayoría ocurrieron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y la mayor parte fueron adolescentes o adultos jóvenes.

#### Insuficiencia cardíaca

En un estudio en Fase II enfocado a evaluar Infliximab en la insuficiencia cardíaca congestiva, se observó en pacientes tratados con Infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 35\%$ ) fueron tratados con 3 perfusiones de Infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con Infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con Infliximab ha habido notificaciones postcomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones postcomercialización de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Alguno de estos pacientes era menor de 50 años de edad.

#### Acontecimientos hepatobiliares:

En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían Infliximab, sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de ALT

$\geq 5 \times$  Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron Infliximab que en controles, tanto cuando se administró Infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto con una continuación o interrupción del tratamiento con Infliximab,

como modificando la terapia concomitante. Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron Infiximab.

Tabla 2. Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos

| Indicación                       | Número de pacientes <sup>3</sup> |           | Mediana de seguimiento (semanas) <sup>4</sup> |           | ≥ 3 x LSN |           | ≥ 5 x LSN |           |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------|-----------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                  | placebo                          | infiximab | placebo                                       | infiximab | Placebo   | Infiximab | Placebo   | infiximab |
| Artritis reumatoide <sup>1</sup> | 375                              | 1087      | 58,1                                          | 58,3      | 3,2 %     | 3,9 %     | 0,8 %     | 0,9 %     |
| Enfermedad de crohn <sup>2</sup> | 324                              | 1034      | 53,7                                          | 54,0      | 2,2 %     | 4,9 %     | 0,0 %     | 1,5 %     |
| Enfermedad de Crohn en pediatría | N/A                              | 139       | N/A                                           | 53,0      | N/A       | 4,4 %     | N/A       | 1,5 %     |
| Colitis ulcerosa                 | 242                              | 482       | 30,1                                          | 30,8      | 1,2 %     | 2,5 %     | 0,4 %     | 0,6 %     |
| Colitis ulcerosa en pediatría    | N/A                              | 60        | N/A                                           | 49,4      | N/A       | 6,7 %     | N/A       | 1,7 %     |
| Espondilitis anquilosante        | 76                               | 275       | 24,1                                          | 101,9     | 0,0 %     | 9,5 %     | 0,0 %     | 3,6 %     |
| Artritis psoriásica              | 98                               | 191       | 18,1                                          | 39,1      | 0,0 %     | 6,8 %     | 0,0 %     | 2,1 %     |
| Psoriasis en placas              | 281                              | 1175      | 16,1                                          | 50,1      | 0,4 %     | 7,7 %     | 0,0 %     | 3,4 %     |

Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes infiximab recibieron tanto infiximab como metotrexato.

Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT I y ACCENT II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infiximab al comienzo del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después fueron cruzados con infiximab, están incluidos en el grupo de infiximab en el análisis de ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC, recibieron

2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las perfusiones de infiximab con placebo.

Número de pacientes evaluados para ALT.

La mediana de seguimiento está basada en los pacientes tratados.

Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA):

En ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA por primera vez en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57 % de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsDNA. Los casos de lupus y pseudolupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes.