

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: Artritis Reumatoide Refractaria

Tecnología Sanitaria Evaluada: Golimumab, Tocilizumab y Tofacitinib.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Artritis Reumatoide Refractaria. 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

ARTRITIS REUMATOIDE	5
1. SOLICITUD	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
4. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Evaluación Económica	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos	9
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES	10
Terapias preventivas y no farmacológicas	10
Alternativas farmacológicas	10
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	11
Tocilizumab	11
Tofacitinib	11
Golimumab	12
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	13
Pertinencia de la indicación	13
Seguridad	13
Umbral	13
Disponibilidad del Fondo	13
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	15
Resultados de la búsqueda de evidencia	15
Resumen de resultados Tofacitinib	19
Resumen de resultados Golimumab	20
Resumen de resultados Tocilizumab	21
Tofacitinib	22
Golimumab	23
Tocilizumab	24
Consideraciones adicionales	25
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	27

Resultados y descripción de la evidencia encontrada	27
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria	34
Acuerdos de riesgo compartido.....	34
Precio Máximo Industrial.....	35
Impacto Presupuestario	37
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES.....	38
Conclusión	39
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES	40
REFERENCIAS.....	46
ANEXO 1. Seguridad de Tofacitinib	56
Resumen del perfil de seguridad	56
Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.....	58
Pruebas analíticas	60
ANEXO 2. Seguridad de Tocilizumab	63
Resumen del perfil de seguridad	63
Vía intravenosa	63
Tabla de reacciones adversas	63
Descripción de reacciones adversas seleccionadas.....	64
Anomalías hematológicas.....	66
Uso subcutáneo	68
Anomalías hematológicas.....	69
ANEXO 3. Seguridad de Golimumab	70
Resumen del perfil de seguridad	70
Tabla de reacciones adversas	70
Descripción de reacciones adversas seleccionadas.....	73
Neoplasias.....	74
Casos notificados en los ensayos clínicos en asma.....	74
Trastornos neurológicos	75
Elevaciones de las enzimas hepáticas.....	75
Reacciones en la zona de inyección.....	76
Autoanticuerpos	76
Población pediátrica	77



ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA

1. SOLICITUD

Golimumab, Tocilizumab y Tofacitinib para Artritis Reumatoide refractaria a tratamiento habitual.

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Artritis Reumatoide Refractaria a tratamiento habitual.

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Golimumab, Tocilizumab y Tofacitinib.

4. RESUMEN EJECUTIVO

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, y sistémica, de etiología desconocida que afecta principalmente a las articulaciones, evolucionando frecuentemente hacia la destrucción y deformidad articular. Se caracteriza por inflamación poli-articular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico extra-articular en cualquier momento de su evolución. Las personas experimentan dolor crónico y discapacidad progresiva. El único estudio a nivel poblacional realizado en Chile estimó la prevalencia de la enfermedad en 0.46% (IC 95% 0.24 a 0.8). Considerando estos últimos valores y población del censo del año 2002, ello implicaría que el número de individuos con AR en Chile estaría entre 27.000 y 90.000 pacientes.

Eficacia de los tratamientos

Tofacitinib en la escala del colegio americano de reumatología, ACR, con una mejora de 20%, ACR20, indica que la adición de este tratamiento disminuye los síntomas en pacientes con respuesta insuficiente a FAME. En cuanto a los efectos adversos severos la adición de tofacitinib a los FAME probablemente se asocia a un aumento mínimo o nulo de estos efectos.

Golimumab en la escala del colegio americano de reumatología, ACR, con una mejora de 20%, ACR20, indica que la adición de este tratamiento en pacientes con respuesta insuficiente a FAME aumenta la proporción de los pacientes que logran ACR 20. En cuanto a los efectos adversos severos la adición de golimumab a los FAME aumento estos efectos.

Tocilizumab en la escala del colegio americano de reumatología, ACR, con una mejora de 20%, ACR20, indica que la adición de este tratamiento en pacientes con respuesta insuficiente a FAME aumenta la proporción de los pacientes que logran ACR 20. En cuanto a los efectos adversos severos la adición de tocilizumab a los FAME probablemente aumenta estos efectos.

Evaluación Económica

La evidencia publicada estriba en aproximadamente 14 investigaciones de evaluaciones económicas que contienen la evidencia publicada necesaria de los distintos tratamientos para la artritis reumatoide. La distribución de los trabajos es variada, mientras 10 publicaciones se basan en las distintas comparaciones para tocilizumab, solo dos lo hacen para golimumab al igual que para tofacitinib.

En general, agencias de distintos países (Canadá, Inglaterra, Australia y Uruguay) recomiendan el uso de tofacitinib, golimumab y tocilizumab para el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria después del tratamiento con FAMEs. Algunas agencias (Canadá y Australia) han realizado esta recomendación siempre y cuando se considere un costo razonable para estos medicamentos.

El impacto presupuestario estimado para el año 2018 fue de \$MM1.036 (Tofacitinib), \$MM1.099 (Golimumab), \$MM1.928 (Tocilizumab iv) y \$MM1.530 (Tocilizumab sc).

Implementación y efectos en las redes asistenciales

En general se recomienda la Implementación, se mantiene la Red implementada, aún falta sumar establecimientos privados especialmente en regiones.

Tabla resumen de los tratamientos solicitados

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Artritis Reumatoide Refractaria	Golimumab	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Artritis Reumatoide Refractaria	Tocilizumab IV	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Artritis Reumatoide Refractaria	Tocilizumab SC	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Artritis Reumatoide Refractaria	Tofacitinib	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, y sistémica, de etiología desconocida que afecta principalmente a las articulaciones, evolucionando frecuentemente hacia la destrucción y deformidad articular. Se caracteriza por inflamación poli-articular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico extra-articular en cualquier momento de su evolución. Las personas experimentan dolor crónico y discapacidad progresiva. (1,2).

El concepto actual del tratamiento de la artritis reumatoide, implica hacer un diagnóstico precoz e iniciar el tratamiento lo antes posible una vez confirmado el diagnóstico para evitar el daño articular y disminuir el deterioro en la calidad de vida. Para lograr esto, el objetivo del tratamiento debe ser alcanzar rápidamente la remisión clínica de la enfermedad y cuando esto no es posible, lograr la mínima actividad de la enfermedad, según instrumentos validados de evaluación de actividad de Artritis Reumatoide (3).

Por sus características de eficacia, seguridad razonable y bajo costo, el Metotrexato (MTX) es la droga de elección para iniciar el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs), siempre que no existan razones que lo contraindiquen (4).

Los FARMEs de utilidad en el tratamiento de la Artritis Reumatoide son el Metotrexato, Leflunomida, Sulfasalazina, Hidroxicloroquina, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida. Sin embargo, no todos ellos evitan la progresión del daño radiológico.

Existe un porcentaje de personas, estimado entre 10 a 20%, que no responden al uso adecuado y en combinación de los FARMEs tradicionales. En estas personas la Artritis Reumatoide continúa produciendo dolor, inflamación, daño articular y deterioro en la calidad de vida, y constituyen el grupo candidato a tratamiento con agentes biológicos.

Los medicamentos biológicos son el resultado del avance en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la Artritis Reumatoide y la aplicación de biotecnología para el desarrollo de terapias dirigidas específicamente contra moléculas involucradas en el proceso inflamatorio de la enfermedad. (5–11).

En Chile están disponibles para el tratamiento de Artritis Reumatoide los medicamentos biológicos de 1era línea Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Abatacept y Tocilizumab, y de 2da línea Rituximab. Actualmente no hay evidencia que muestre la mayor efectividad de algún agente biológico sobre otro, por lo que la selección de un medicamento biológico depende principalmente de los costos, frecuencia, perfil de seguridad de los fármacos y preferencia de las personas.

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Generalmente, se comienza a sospechar de artritis en pacientes con dolor, rigidez, hinchazón o dificultad para mover una articulación. Uno de los factores que dificultan aún más el diagnóstico de AR es que los pacientes no suelen manifestar los mismos síntomas. Lo que siente una persona no necesariamente lo siente otra. Como resultado de esta variación en los síntomas, la afección suele caracterizarse de tres formas distintas.

En algunos casos, la afección es monocíclica, lo que significa que los síntomas se manifiestan por única vez y posiblemente no vuelvan a manifestarse durante un lapso de dos a cinco años. En otros, los niveles de actividad de los síntomas varían en el transcurso de la afección: a veces empeoran y a veces mejoran. Este tipo de afección se denomina policíclica. La tercera categorización suele ser la más frecuente. La AR se manifiesta y se intensifica durante un lapso, pero los síntomas no aparecen y desaparecen.

En el tratamiento para aliviar el dolor producido por esta enfermedad, los pacientes son tratados con Antiinflamatorios. Sin embargo, existe una proporción de pacientes con esta condición para los que el tratamiento con AINEs no alivia los síntomas.

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Terapias preventivas y no farmacológicas

Un número de medidas no farmacológicas y otras intervenciones médicas son importantes en la comprensión del manejo de la artritis reumatoide, además de anti-inflamatorios y terapias de drogas anti-reumáticas. Estas intervenciones, incluyen la educación de pacientes, vacunas, entre otros.

Alternativas farmacológicas

En pacientes resistentes a la terapia inicial con FARMES, se puede añadir un FARMES adicional o cambiar a un FARMES diferente o la combinación de distintos FARMES. Mientras que también se trata la inflamación activa con terapias de drogas anti-inflamatorias.



7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Tocilizumab

Registro e Indicación

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

Presentaciones

- Concentrado para solución para infusión 200mg/10 ml (B-2101/14)
- Concentrado para solución para infusión 400mg/20 ml (B-2102/14)
- Concentrado para solución para infusión 80mg/4 ml (B-2100/14)
- Recombinante, solución para inyección 162mg/0,9 ml (B-2401/14)

Laboratorio

Actemra® de Roche Chile Ltda.

Posología

8 mg/Kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas.

Tofacitinib

Registro e Indicación

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

Presentaciones

- Comprimidos recubiertos 5 mg (F-20759/14)
- Comprimidos recubiertos de liberación prolongada 11 mg (F-23441/17)

Laboratorio

XELJANZ® de PFIZER Chile S.A.

Posología

5 mg administrados dos veces al día.

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 DE CHILE S.A.

Posología

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.



8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

Todos los medicamentos cumplen el criterio, dado que todos están registrados e indicados para pacientes con artritis reumatoide refractaria, con respuesta inadecuada a la terapia convencional.

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 del tratamiento del mercado (el ISP no notifica alertas de seguridad para Golimumab, Tocilizumab y Tofacitinib).

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 a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del 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 Golimumab el costo por paciente en un año asciende a \$6.888.622. Esto dado una posología de un comprimido de 50 mg una vez al mes y un precio de \$529.894.

Para Tocilizumab el costo por paciente en un año asciende a \$6.871.683. Esto dado una posología de 80 mg/4ml cada 4 semanas y un precio de \$75.513.

Para Tofacitinib el costo por paciente en un año asciende a \$4.807.259 millones de pesos. Esto dado una posología de 5 mg dos veces al día y un precio de \$6.585.

De acuerdo a esto **Golimumab, Tocilizumab y Tofacitinib cumplen con este criterio.**

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.

Los tratamientos **Golimumab, Tocilizumab y Tofacitinib** cumplen con este criterio ya que no sobrepasan la disponibilidad del fondo estimada 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 tofacitinib, golimumab y tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide Refractaria.

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 **75 revisiones sistemáticas** publicadas entre los años 2008 a 2017, que evaluaron el tratamiento de Artritis Reumatoide Refractaria. La mayoría de las comparaciones corresponden a un medicamento biológico (tofacitinib, golimumab y tocilizumab) versus placebo y FAME, según lo presentado en este resumen. Además, se encontró evidencia de comparaciones indirectas entre tratamientos, las cuales no fueron incluidas en este resumen. A continuación, en la Tabla 1, 2 y 3, se muestra un resumen con la evidencia encontrada.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada Tofacitinib

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos 12 revisiones sistemáticas (12),(13),(14),(15),(16), (17),(11),(18),(19),(20),(21),(22) que incluyen seis ensayos aleatorizados pertinentes a la pregunta (23),(24),(25),(26),(27),(28).</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Adultos mayores de 18 años.</p> <p>Diagnóstico con los criterios revisados en 1987 de la ACR (23),(24),(25),(26),(27),(28)</p> <p>Los ensayos exigieron actividad definida VHS o PCR elevadas más 4 articulaciones inflamadas (26) ó 6 articulaciones inflamadas (23),(24),(25),(27), (28). Algunos ensayos exigieron adicionalmente criterios radiográficos, factor reumatoideo positivo o anti-CCP positivos (25), (27).</p> <p>Un ensayo exigió falla de respuesta a cualquier FAME (24); y cinco exigieron respuesta insuficiente a metotrexato (23),(25),(26),(27),(28)</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Tofacitinib fue administrado por vía oral cada 12 horas en todos los ensayos. Varios ensayos evaluaron más de una dosis, en grupos diferentes. Tres ensayos evaluaron 5 mg y 10 mg (23),(25),(26) uno 1, 3, 5 ó 10 mg (27), uno 1, 3, 5, 10 ó 15 mg (24) y uno 1, 3, 5, 10, 15 y 20 mg (28)</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los ensayos evaluaron múltiples desenlaces, pero las revisiones sistemáticas agruparon en metanálisis principalmente los desenlaces ACR 20 y efectos adversos severos.</p> <p>Seguimiento: 3 (24), 12 (23),(27),(28) 24 (25),(26)</p>
<p>Fuente de financiamiento</p>	<p>Todos los ensayos fueron financiados por Pfizer</p>

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.



Tabla 2. Características de la evidencia encontrada Golimumab

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos 30 revisiones sistemáticas (29),(30),(31),(32),(33),(34),(35),(13),(36),(37),(38),(39),(40),(41),(42),(43),(44),(45),(46),(47),(48),(49),(50),(51),(52),(53),(54),(55),(56),(57) que incluyen seis ensayos controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta (58),(59),(60),(61),(62),(63).</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos incluyeron adultos que cumplieran con los criterios de la ACR 1987, más actividad definida por al menos 4 (58),(60),(62),(63) ó 6 (59),(61) articulaciones inflamadas. Todos los ensayos exigieron adicionalmente una combinación variable de criterios, que incluyen criterios radiológicos de erosión ósea, factor reumatoideo, PCR, VHS, anti-CCP o rigidez matinal. Todos los ensayos consideraron a pacientes con respuesta insuficiente a metotrexato. El promedio aproximado de edad en los ensayos fue entre 47 y 53 años en los distintos ensayos, y el porcentaje de mujeres entre 77 y 85%</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Cuatro ensayos evaluaron golimumab subcutáneo, en dosis de 50 mg (60) ó 50 y 100 mg (58),(59),(62) y dos evaluaron golimumab endovenoso en dosis de 2 mg/kg (61) ó 2 y 4 mg/kg (63)</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los diferentes ensayos midieron múltiples desenlaces: ACR 70: ACR 50, ACR 20, ACR-N, HAQ-DI, HAQ-DI dicotómico (corte en diferencia de 2,5 puntos), DAS28 (ya sea utilizando VHS, PCR o ambos), criterios de remisión en base a DAS28 (corte menor a 2,6 puntos), respuesta con criterios EULAR, SDAI (<i>Simplified Disease Activity Index</i>), CDAI (<i>Clinical Disease Activity Index</i>), criterios radiográficos vdH-S (<i>Van Der Heijde Modified Sharp</i>), PCS (<i>physical component summary</i>) score del SF-36 y eventos adversos.</p>
<p>Fuente de financiamiento</p>	<p>5 ensayos fueron financiados por Centocor Research (58),(59) (60),(61),(63) and Development y uno por Janssen Pharmaceutical (62)</p>

Tabla 3. Características de la evidencia encontrada Tocilizumab

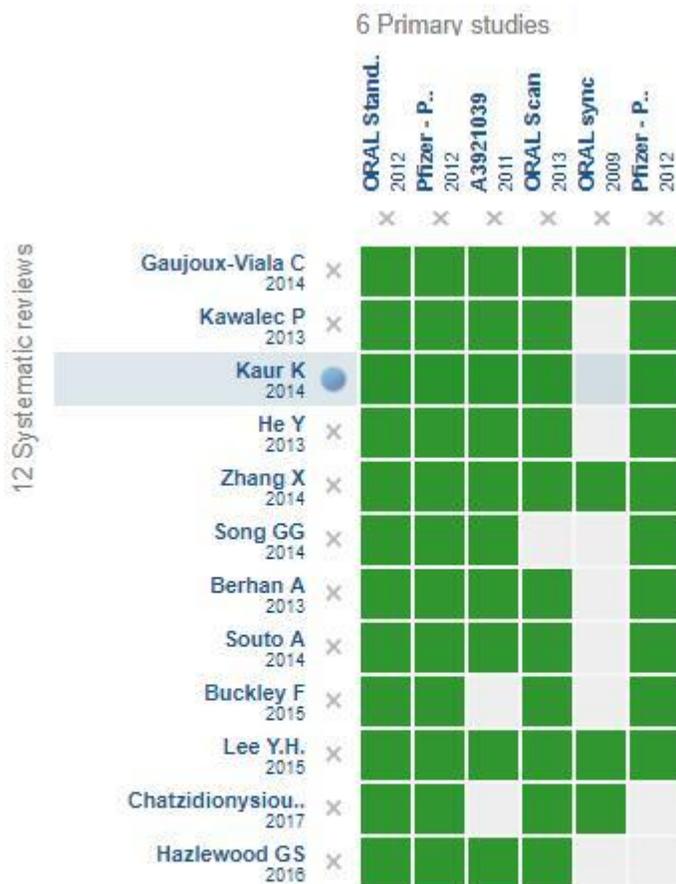
<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos 33 revisiones sistemáticas (30),(31),(64),(33),(65),(34),(13),(66),(37),(67),(39),(68),(40),(42),(44),(45),(46),(47),(69),(70),(71),(72),(73),(49),(51),(74),(75),(76),(55),(77),(78),(79),(57) que incluyen ocho ensayos controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta (80),(81),(82),(83),(84),(85),(86),(87).</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos incluyeron adultos que cumplieran con los criterios de la ACR 1987, más actividad definida por al menos 6 articulaciones inflamadas, a excepción de uno en el cual no se describieron estos aspectos con claridad (reporte solo en resumen de congreso (87)). Además, en seis ensayos se utilizó una combinación variable de criterios adicionales, que incluyen criterios radiológicos de erosión ósea, PCR, o VHS (81),(82),(83),(84),(85),(86).</p> <p>Cuatro ensayos consideraron a pacientes con respuesta insuficiente a metotrexato (80),(83),(84),(85) y cuatro a pacientes con respuesta insuficiente a cualquier FAME (81),(82),(86),(87).</p> <p>El promedio aproximado de edad en los ensayos fue entre 50 y 55 años en los distintos ensayos, y el porcentaje de mujeres entre 78 y 84%</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Siete ensayos evaluaron tocilizumab endovenoso (80),(81),(83),(84),(85),(86),(87) en dosis de 8 mg/kg (81),(84),(86),(87), en dosis de 4 y 8 mg/kg en ramas diferentes del ensayo (80),(85), o en dosis de 2, 4 y 8 mg/kg en 3 ramas diferentes (83). Un ensayo evaluó tocilizumab subcutáneo en dosis de 162 mg (82).</p> <p>Todos los ensayos incluyeron una rama placebo (además del FAME en la misma dosis que el grupo intervención).</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los diferentes ensayos midieron múltiples desenlaces: ACR 70: ACR 50, ACR 20, ACR-N, HAQ-DI, HAQ-DI dicotómico (corte en diferencia de 2,5 puntos), DAS28 (ya sea utilizando VHS, PCR o ambos), criterios de remisión en base a DAS28 (corte menor a 2,6 puntos), respuesta con criterios EULAR, SDAI (<i>Simplified Disease Activity Index</i>), CDAI (<i>Clinical Disease Activity Index</i>), criterios radiográficos vdH-S (<i>Van Der Heijde Modified Sharp</i>), PCS (<i>physical component summary</i>) score del SF-36 y eventos adversos.</p>
<p>Fuente de financiamiento</p>	<p>Seis ensayos fueron financiados por Hoffmann-La Roche (80),(81),(82),(84),(85),(86), uno por Chugai Pharmaceutical (miembro del grupo Roche) (83) y uno por JW Pharmaceutical Co. (87).</p>

Resumen de resultados Tofacitinib

La información sobre los efectos de la adición de tofacitinib al tratamiento basal con fármacos modificadores de enfermedad en pacientes con artritis reumatoide está basada en 6 ensayos aleatorizados.

Cinco ensayos midieron el desenlace ACR 20 y seis ensayos midieron los efectos adversos severos.

Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Resumen de resultados Golimumab

La información sobre los efectos de adicionar golimumab al tratamiento con FAME en pacientes no respondedores está basada en 6 ensayos aleatorizados. Todos los ensayos midieron el desenlace ACR 20 y los eventos adversos serios.

El resumen de los resultados es el siguiente:

Figura 2. Matriz de Evidencia de Golimumab



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

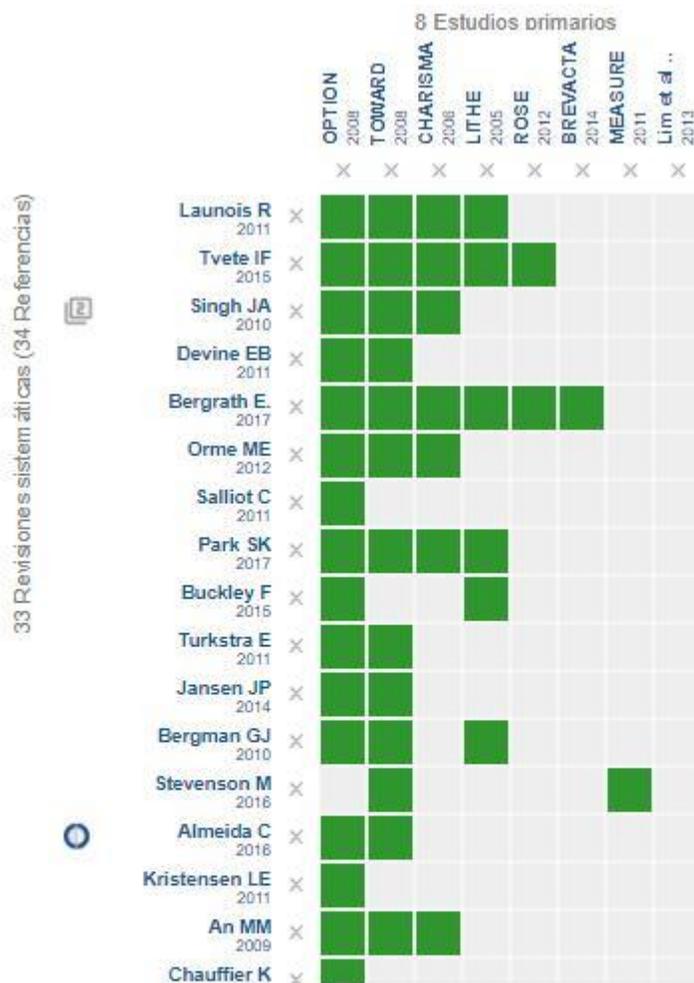
El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Resumen de resultados Tocilizumab

La información sobre los efectos de adicionar tocilizumab al tratamiento con FAME en pacientes no respondedores está basada en ocho ensayos aleatorizados. Siete ensayos midieron el desenlace ACR 20 y cuatro reportaron los eventos adversos serios.

El resumen de los resultados es el siguiente:

Figura 3. Matriz de Evidencia de Tocilizumab



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Tofacitinib

Tabla 4. Resumen de evidencia para adición de tofacitinib en artritis reumatoide que no responde a FAME.

Pacientes	Artritis reumatoide que no responde a FAME					
Intervención	Tofacitinib agregado a FAME					
Comparación	Placebo + FAME					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN tofacitinib	CON tofacitinib	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20	RR 2,20 (1,75 a 2,75) (5 ensayos/ 2342 pacientes) [13],[15],[16],[17],[18]	276 por 1000	608 por 1000	332 más (207 a 483 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de tofacitinib disminuye los síntomas en pacientes con respuesta insuficiente a FAME.
Efectos adversos severos	RR 1,22 (0,70 a 2,15) (6 ensayos/ 2556 pacientes) [13],[14],[15],[16],[17],[18]	23 por 1000	27 por 1000	5 más (7 menos a 26 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	La adición de tofacitinib a los FAME probablemente se asocia a un aumento mínimo o nulo de los efectos adversos severos.
<p>IC = Intervalo de confianza del 95%. RR = Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group</p> <p>*Los riesgos SIN tofacitinib están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON tofacitinib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p>¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, debido al intervalo de confianza amplio.</p>						

Golimumab

Tabla 5. Resumen de evidencia para adición de golimumab en artritis reumatoide que no responde a FAME.

Pacientes	Pacientes con artritis reumatoide y con insuficiente respuesta a metotrexato					
Intervención	Golimumab (+ metotrexato)					
Comparación	Placebo (+ metotrexato)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN golimumab	CON golimumab	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20	RR 2,10 (0,1,77 a 2,49) (6 ensayos/ 1986 pacientes) [31],[32],[33],[34],[35],[36]	262 por 1000	550 por 1000	288 más (202 a 390 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de golimumab en pacientes con respuesta insuficiente a FAME aumenta la proporción de pacientes que logran ACR 20
Eventos adversos severos	RR 2,12 (1,11 a 4,04) (6 ensayos/ 2004 pacientes) [31],[32],[33],[34],[35],[36]	15 por 1000	33 por 1000	18 más (2 a 47 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de golimumab a los FAME aumenta los efectos adversos severos
<p>Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.</p> <p>RR: Riesgo relativo.</p> <p>GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).</p> <p>*Los riesgos SIN golimumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON golimumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p>						

Tocilizumab

Tabla 6. Resumen de evidencia para adición de tocilizumab en artritis reumatoide que no responde a FAME.

Pacientes	Pacientes con artritis reumatoide y con insuficiente respuesta a metotrexato					
Intervención	Tocilizumab (+ metotrexato)					
Comparación	Placebo (+ metotrexato)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN tocilizumab	CON tocilizumab	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20	RR 2,07 (1,71 a 2,50) (8 ensayos/ 3997 pacientes) [34],[35],[36],[37],[39],[40],[41]	281 por 1000	582 por 1000	301 más (200 a 422 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de tocilizumab en pacientes con respuesta insuficiente a FAME aumenta la proporción de pacientes que logran ACR 20
Eventos adversos severos	RR 1,27 (0,92 a 1,73) (4 ensayos/ 2895 pacientes) [35],[36],[40],[42]	53 por 1000	67 por 1000	14 más (4 menos a 39 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	La adición de tocilizumab a los FAME probablemente aumenta los efectos adversos severos
<p>IC = Intervalo de confianza del 95%.</p> <p>RR = Riesgo relativo.</p> <p>GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p>*Los riesgos SIN tocilizumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON tocilizumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p>¹ El intervalo de confianza cruza la línea del no efecto.</p>						

Consideraciones adicionales

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces incluidos en la tabla de resumen de los resultados son aquellos que las revisiones sistemáticas reportaron con mayor frecuencia, y coinciden con la opinión de los autores de este resumen. En todo caso, los resultados reportados por los ensayos para otros desenlaces apuntan en la misma dirección, por lo que es poco probable que la inclusión de más información lleve a cambios en la toma de decisión.

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia:

- Los resultados de este resumen se aplican a pacientes con artritis reumatoide que no han respondido a fármacos modificadores de enfermedad, en especial metotrexato, que es el tratamiento en base al cual la mayoría de los ensayos han definido la falta de respuesta. No se incluyó en este resumen los ensayos evaluando pacientes con mala respuesta a otros tratamientos, como fármacos biológicos, por lo que este resumen debe ser extrapolado con precaución a estos casos.
- Para todos los efectos se utilizaron solo los datos de pacientes que recibieron 5 ó 10 mg de **tofacitinib**, tal como lo hicieron los ensayos más recientes y la mayoría de las revisiones sistemáticas evaluadas. De todos modos, realizamos el análisis por separado, el cual no lleva a cambios sustantivos en los resultados.
- Para todos los efectos se combinaron los datos de pacientes que recibieron 50 ó 100 mg sub mg de **golimumab** subcutáneo y 2 ó 4 mg/kg endovenoso. No se encontró diferencia importante entre las dosis o vía de administración en la información analizada.

Para todos los efectos se combinaron los datos de pacientes que recibieron 2, 4 y 8 mg/kg de **tocilizumab** endovenoso, ó 162 mg subcutáneo. No se encontró diferencia importante entre las dosis o vía de administración en la información analizada.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Tofacitinib

- Los desenlaces incluidos en la tabla de resumen de los resultados son aquellos que las revisiones sistemáticas reportaron con mayor frecuencia, y coinciden con la opinión de los autores de este resumen. En todo caso, los resultados reportados por los ensayos para otros desenlaces apuntan en la misma dirección, por lo que es poco probable que la inclusión de más información lleve a cambios en la toma de decisión.

Golimumab

- Los desenlaces incluidos en la tabla de resumen de los resultados son aquellos que las revisiones sistemáticas reportaron con mayor frecuencia y que la mayoría de los ensayos

utilizaron como desenlace primario. Coinciden con la opinión de los autores de este resumen. En todo caso, los resultados reportados por los ensayos para otros desenlaces apuntan en la misma dirección, por lo que es poco probable que la inclusión de más información lleve a cambios en la toma de decisión.

Tocilizumab

- Los desenlaces incluidos en la tabla de resumen de los resultados son aquellos que las revisiones sistemáticas reportaron con mayor frecuencia y que la mayoría de los ensayos utilizaron como desenlace primario. Coinciden con la opinión de los autores de este resumen. En todo caso, los resultados reportados por los ensayos para otros desenlaces apuntan en la misma dirección, por lo que es poco probable que la inclusión de más información lleve a cambios en la toma de decisión.



10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente los tratamientos tofacitinib, golimumab y tocilizumab para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide refractaria, en los cuales su enfermedad progresa después del tratamiento de primera línea con rechazo a FAME en especial metotrexato.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se encontraron 17 publicaciones y se decidió reportar los resultados de 14 investigaciones de evaluaciones económicas que contiene la evidencia publicada necesaria de los distintos tratamientos para la artritis reumatoide. La distribución de los trabajos es variada, mientras 10 publicaciones se basan en las distintas comparaciones para tocilizumab, solo dos lo hacen para golimumab al igual que para tofacitinib.

Los modelos utilizados en general fueron modelos de decisión simples no paramétricos que representan la historia natural de la enfermedad por medio de nodulos Markov incorporados al árbol de decisión. La progresión de la enfermedad está basada en la literatura y los costos y utilidades fueron extrapolados a un horizonte de tiempo que en general en los estudios encontrados varió entre 1 año hasta lo largo de la vida del paciente. La efectividad del tratamiento provino en general de estudios clínicos por medio de escalas utilizadas ampliamente para evaluar a los pacientes con artritis reumatoide (ACR 20, 50 y 70), y las utilidades fueron derivadas de encuestas (EQ-5D).

Diferentes resultados muestran los estudios revisados debido a las distintas perspectivas encontradas, es así como desde la perspectiva social en Serbia (88), el tratamiento en pacientes que están en régimen, realizando una comparación entre DMARDs y esto más tocilizumab el resultado arroja que DMARDs por si solo obtuvo el mayor impacto costo-efectivo que la combinación anteriormente descrita, (89) pone en duda la efectividad del tratamiento con tocilizumab, dando por entendido que esto depende de la capacidad de mejorar la medición de QALY, además, el mismo autor en (90), llega a la misma conclusión con la diferencia de que en esta oportunidad realiza el estudio para una secuencia de bDMARDs más tocilizumab. En cambio, desde una perspectiva del pagador en Italia, el resultado obtenido es completamente lo contrario, refiriéndose que en la comparación entre un DMARDs con tocilizumab o DMARDs más tocilizumab, es costo-efectivo en el tratamiento de la AR (91). También se puede observar una gran cantidad de investigaciones financiadas por empresas farmacéuticas las cuales, en muchas de ellas sus autores tienen serios conflictos de interés y ante comparaciones de tocilizumab con agentes biológicos, o agregando tocilizumab a secuencias establecidas de DMARDs, tocilizumab es siempre costo-efectiva (92–96).

Por otra parte, para el tratamiento de la artritis reumatoide con tofacitinib, desde una perspectiva social (97) en una investigación realizada en Korea del Sur se da cuenta de que ingresando

tocilizumab en cualquier línea del tratamiento este será costo-efectivo, en su contraparte desde una perspectiva de pagador (98) llega a la misma conclusión.

Las investigaciones que abordaron el tratamiento de la artritis reumatoide con golimumab, solo se encontraron estudios desde una perspectiva pagador. En la primera de ellas (99) se mide la utilización y efectividad de un tratamiento entre los que se puede nombran a etanercept, abatacept, adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab, rituximab y ustekinumab, en el fondo la medida es el cambio de tratamiento en dos años evaluados, dentro de los cuales el tratamiento que tuvo el costo más bajo fue etanercept. Siguiendo siempre con la perspectiva de pagador, en (100) se compara golimumab con DMARD y TNF- α , en el que se concluye que golimumab podría llegar a ser costo-efectivo en combinación con methotrexate, en el que siempre fue costo efectivo en las comparaciones, pero nunca el mejor tratamiento de costo-efectividad.

Por lo general, se encontraron estudios que reportan análisis de sensibilidad de una variable o de escenarios, que son menos potentes en determinar la robustez de los resultados cuando se comparan con los análisis de sensibilidad probabilísticos o determinísticos.



Tabla 7. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
Kostic <i>et al</i> (2014)	Serbia RSD 2014	Pacientes en tratamiento	Tocilizumab + Methotrexate vs Methotrexate	El estudio fue realizado desde una perspectiva social.	40 años	El costo total para el tratamiento anual es por paciente con DMDARs 261,945.42 RSD y el costo para DMDARs + Tocilizumab 1,959,217.44 RSD	Para DMDARs 1.446.640,78 RSD/QALY Para DMDARs + Tocilizumab 6.171.321,38 RSD/QALY	La distribución de ratios incrementales de costo-efectividad son calculados con simulación Monte Carlo.	Ministerio de Educación, Ciencia y Desarrollo Tecnológico de Serbia.	NA	El tratamiento de la artritis reumatoide solo con DMARDs fue más costo-efectiva en comparación con una combinación con tocilizumab.
Bonafade <i>et al</i> (2013)	USA USD 2008	Pacientes de 18-63 años de edad, quienes han demandado al menos una vez entre enero 2008 y diciembre 2010, por etanercept, abatacept, adilimumab, certolizumab, golimumab, infliximab, rituximab, ustekinumab.	Etanercept vs abatacept, adilimumab, certolizumab, golimumab, infliximab, rituximab, ustekinumab.	El estudio se realiza desde una perspectiva del pagador	36 meses	El costo total de los tratamientos para RA con respecto a etanercept (\$ 21,329) son: Adilimumab (\$23,351) 109% Abatacept (\$19,295) 90% Certolizumab (\$21,819) 102% Golimumab (\$21,761) 102% Infliximab (\$23,078) 108% Rituximab (\$19,537) 92% Ustekinumab (No aprobado)	De un total de 69,349 pacientes con seguro de salud	NR	Amgen Inc.	US\$100,000	De los BRMs que fueron aprobadas para indicaciones dentro de las cuatro condiciones estudiadas, Etanercept tuvo el costo más bajo por tratamiento de paciente cuando se evaluaron todas las cuatro condiciones
Sarabia <i>et al</i> (2013)	España Euros 2012	Pacientes intolerantes o con respuesta inadecuada a metotrexato	Tocilizumab vs Adalimumab	El estudio fue realizado desde una perspectiva social.	24 semanas	El costo por respuesta fue menor con Tocilizumab que con Adalimumab para los diferentes escenarios ACR20 : €8,105 y €11,553 ACR50: €11,162 y €20,529 ACR70: €16,211 y €31,882 El costo por remisión DAS28 fue: €13,204 y €54,352	Siempre Tocilizumab es dominante	Análisis de sensibilidad simples univariantes	Sistema Nacional de Salud en España	€50.000	En todos los escenarios el tratamiento con Tocilizumab tuvo mayor eficacia y menores costos que con Adalimumab

Tosh <i>et al</i> (2013)	UK Libra 2013	Pacientes que ya recibieron un tratamiento anterior con DMARDs o TNF- α	Golimumab vs experiencia – DMARD Golimumab vs experiencia TNF- α En ambas instancias el comparador particular medido fue Methotrexate	El estudio se realiza desde una perspectiva del pagador	Lifetime	El costo total para Golimumab luego de: DMARD-experience es €67,747 TNF- α €50,175	Golimumab vs DMARD-experienced 30,129 €/QALY Golimumab vs TNF- α inhibitor-experienced 32,979 €/QALY	Análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico	National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment (HTA)	£ 30.000	Golimumab podría ser recomendado en combinación con methotrexate como una opción para pacientes con severo RA, en quienes ha fallado un tratamiento DMARDs o TNF- α . Golimumab fue estimado costo efectivo comparado con algunos probados comparadores, pero nunca fue el mejor tratamiento costo efectivo.
Diamantopoulos <i>et al</i> (2012)	Italia Euro 2009	Pacientes con una respuesta inadecuada al tradicional disease-modifying anti-rheumatic drugs (tDMARDs)	Tocilizumab vs experiencia – DMARD Tocilizumab vs experiencia TNF- α En ambas instancias el comparador particular medido fue Methotrexate	El estudio se realiza desde una perspectiva del pagador	Lifetime	El costo para la secuencia con Tocilizumab es €141,100 vs secuencia Standard €143,500	Tocilizumab es costo-efectivo bajo los diferentes escenarios. Incluso en el tercer escenario, en que el análisis asumió que no existía un tratamiento previo anti-TNF- α que reemplazar y adicionando tocilizumab al tratamiento clínico, el ICER fue: 17,000 €/QALY	Análisis de sensibilidad probabilística	Estudio financiado por F. Hoffmann-La Roche Ltd.	€50.000	El análisis demostró que, en Italia, reemplazando un DMARD con tocilizumab o agregando éste al actual canasta de cuidado, es una estrategia costo-efectiva en el tratamiento de pacientes con RA y una inadecuada respuesta a tDMARDs
Sioni <i>et al</i> (2012)	Finland Euro 2010	Pacientes en quienes ha fallado una o más tratamientos tradicionales (tDMARDs) que tienen artritis reumatoide moderada o severa.	Tocilizumab + Methotrexate , Adalimumab + Methotrexate , Etanercept + Methotrexate -vs- Methotrexate (alone)	El estudio se realiza desde una perspectiva del pagador	Lifetime	Tocilizumab + Methotrexate costo total €176,289 (Pagador) vs Tocilizumab + Methotrexate costo total €191,604 (Social)	Tocilizumab + Methotrexate 20,000 €/QALY	Escenarios de análisis de sensibilidad unidireccionales	Estudio financiado por Roche Oy, Espoo, Finland.	€19,107 cuando tocilizumab tuvo precio de retail	Tocilizumab + Methotrexate es un bDMARD potencialmente costo-efectivo para el tratamiento de moderate-to-severe rheumatoid arthritis.

Tanaka <i>et al</i> (2015)	Japón USD 2010	Pacientes con AR activa que no han respondido a 1 ó más tratamientos convencionales (DMARDs) y que iniciaron con tocilizumab	Tocilizumab vs methotrexate	El estudio fue realizado desde una perspectiva social.	Lifetime	Tocilizumab US\$ 353,307 Methotrexate US\$ 233,307	Tocilizumab \$49,359/QALY	Análisis de sensibilidad unidireccionales	Estudio financiado por Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.	US\$/QALY 50.000	Tocilizumab (a un precio determinado) puede mejorar el costo-efectividad del tratamiento en pacientes con RA moderado a severo mejorando el QALY
Athanasakis K. (2015)	Grecia, Euro, NR	Pacientes con AR activa que no han respondido a 1 ó más ttos convencionales (DMARDs).	Tratamiento estándar (Tratamiento paliativo o DMARDs no biológicos)	El estudio se realiza desde una perspectiva del pagador	Lifetime	Tto estándar: € 119.840 TCZ: € 86.096	28.837 €/QALY (TCZ comparado con tratamiento estándar)	Análisis de sensibilidad probabilístico mostró que de las 10.000 simulaciones el 99% caía bajo el umbral.	El estudio fue financiado por Roche y uno de sus autores posee posible conflicto de interés con Roche.	€45,000	El estudio concluye que añadir al tratamiento convencional TCZ se traduce en un uso costo-efectivo de los recursos.
Batticciotto <i>et al</i> (2016)	Italia Euro	Pacientes con RA con intolerancia o en quienes sería inapropiado continuar el tratamiento con agentes convencionales	Adalimumab, Etanercept, Certolizumab pegol y Tocilizumab Vs Placebo	El estudio se realiza desde una perspectiva del pagador	6 meses	Tocilizumab (iv): € 6790 Tocilizumab (sc): €6787 Etanercept (sc): €6301 Adalimumab (sc): €6598 Certolizumab (sc): €5983	Criterio ACR 70: Adalimumab 8.40, Etanercept 5.10, Tocilizumab (sc) 2.40 Tocilizumab (iv) 2.40 Criterio EULAR: Adalimumab 5.26, Etanercept 7.14, Tocilizumab (sc) 2.04 Tocilizumab (iv) 2.04	Definición de eficacia NNT (Number Needed to treat) Variación simultánea de cada parámetro de eficacia para observar el efecto sobre el costo promedio por NNT	Roche SpA	€40.000	TCZ es una opción costo-efectiva comparada con otros biológicos para la AR en pacientes intolerantes o en quienes no es apropiado continuar terapia con MTX.

Carlson J. (2015)	EEUU; Dólar, 2013	Pacientes con AR activa que no han respondido a MTX	TCZ vs ADA ambos en monoterapia	El estudio se realiza desde una perspectiva del pagador	Lifetime	TCZ \$178.643 ADA \$170.111	36.944 \$/QALY for TCZ comparado con ADA	Análisis de sensibilidad probabilístico donde solo el 50% de las simulaciones muestran a TCZ como alternativa costo-efectiva al umbral fijado.	Genentech (Roche)	40.000 \$/QALY	Desde la perspectiva del pagador de salud de EEUU, TCZ se proyecta como la alternativa costo-efectiva al compararlo con ADA.
Claxton L. (2016)	EEUU; dólar, 2015	Pacientes con AR activa con respuesta inadecuada a MTX y ptes con AR activa y respuesta inadecuada a anti TNF	Tratamientos biológicos modificadores de la enfermedad	El estudio se realiza desde una perspectiva del pagador	1 y 2 años	1 año ptes refractarios a MTX: Tofacitinib \$60.607 Adalimumab \$74.368 Etanercept \$73.169 Certolizumab \$67.909 Tocilizumab \$66.396	NR. El modelo tomó en cuenta diferentes resultados clínicos para los tratamientos evaluados, sin embargo, no reportó costo por unidad de efectividad.	Análisis de sensibilidad determinístico donde cambiaron el valor arbitrariamente de las variables. Los efectos adversos no tuvieron gran impacto en los resultados, no así el costo del medicamento.	Pfizer. Se identificaron conflictos de interés de varios autores	US\$100,000	Tofacitinib ahorra costos en todos los escenarios evaluados.
Diamantopoulos A. <i>et al</i> (2014)	UK; libra; 2012	Pacientes con AR moderada a severa que no han respondido a 1 ó más tratamientos convencionales (DMARDs).	Secuencia estándar (Certolizumab, Etanercept, Adalimumab y paliative care) vs Agregar tocilizumab a la secuencia estándar en 1ra línea; Agregar tocilizumab a la secuencia estándar en 2da línea	El estudio se realiza desde una perspectiva del pagador	Lifetime	Costo-efectividad monoterapia Secuencia Estándar £139,008.09 Tocilizumab 1ra línea £142,525.23 Tocilizumab 2da línea £144,744.15 Costo-efectividad Estrategia combinación de terapias Secuencia Estándar £150,665.03 Tocilizumab 1ra línea £147,640.97 Tocilizumab 2da línea £150,127.31	Agregar tocilizumab en 1ra línea £7,300/QALY Agregar tocilizumab en 2ra línea £11,400/QALY	Análisis unidireccional probabilístico	F. Hoffmann-La Roche	£ 30.000	Se puede estimar que La adición de TCZ al tratamiento estándar una opción costo efectiva.

Tanaka <i>et al</i> (2016)	Japón USD 2010	Pacientes en los que ha fallado al menos un tratamiento convencional (DMARD) y que comienza uno de los 4 bDMARDs (adalimumab, etanercept, infliximab y tocilizumab) o methotrexate.	Secuencia de bDMARDs con y sin tocilizumab vs Methotrexate	El estudio fue realizado desde una perspectiva social	Lifetime	bDMARDs secuencia con Tocilizumab US\$ 348,536 bDMARDs secuencia sin Tocilizumab US\$ 366,681	bDMARDs secuencia con Tocilizumab 38,179 US\$/QALY bDMARDs secuencia sin Tocilizumab 48,855 US\$/QALY	Análisis de sensibilidad probabilístico y Escenarios de análisis de sensibilidad	Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.	US\$ 50,000	bDMARDs es costo-efectivo para pacientes con RA basados en un real-world ajustado a Japón.
Ming-Young <i>et al</i> (2015)	Korea del Sur KRW 2013	Pacientes con RA y una inadecuada respuesta a las drogas antirreumática convencionales	Tofacitinib vs placebo Adalimumab vs placebo	El estudio fue realizado desde una perspectiva social	Lifetime	Standard of care KRW 116,200,667 Tofacitinib (first-line) KRW 135,849,396 Tofacitinib (second-line) KRW 132,591,294 Tofacitinib (third-line) KRW 133,068,619 Tofacitinib (fourth-line) KRW 134,014,626	Tofacitinib (first-line) KRW 13,228,910/QALY Tofacitinib (second-line) KRW 14,873,452/QALY Tofacitinib (third-line) KRW 15,641,305/QALY Tofacitinib (fourth-line) KRW 16,564,622/QALY	Análisis unidireccional determinístico	Pfizer Pharmaceutical Korea, Ltd.	KRW 20,000,000/QALY	De una perspectiva social, la inclusión de tofacitinib como una estrategia para el tratamiento de RA moderado a severo es costo-efectivo

ADA: Adalimumab; AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos; CU: Cuidado usual; EA: Espondilitis Anquilosante; ECA: Estudio Clínico Aleatorizado; ETN: Etanercept; NA: No aplica; NR: No reportado. QALY: Años de vida ajustados por calidad (Quality adjusted life years); RCEI: Razón de costo-efectividad incremental; Tto: Tratamiento.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

Canadá, CADTH

El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) recomienda golimumab (subcutánea e intravenosa) en combinación con methotrexate, para pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severa. Tofacitinib también lo recomienda en combinación con metotrexato, para reducir los signos y síntomas de artritis reumatoide para pacientes adultos con RA moderada o severa o como monoterapia en aquellas personas con intolerancia al methotrexate. Por último, recomienda tocilizumab para pacientes con moderada a severa RA activa en quienes han tenido una respuesta inadecuada a uno o más DMARDs, tumor necrosis factor (TNF) o ambos (101–104).

Australia, PBAC

Recomienda golimumab en combinación con methotrexate, para pacientes adultos con artritis reumatoide activa y severa. Tofacitinib también lo recomienda para pacientes adultos con RA activa y severa. Por último, recomienda tocilizumab para pacientes con RA severa y activa como monoterapia en quienes ha fallado TNF-alfa. Todos ellos recomendados sobre un costo-minimización basado en la comparación de etenercept y adalimumab (105–107).

Inglaterra, NICE

Recomienda Golimumab y Tocilizumab para RA como monoterapia en quienes no se han tratado con DMARDs o después del tratamiento convencional con DMARDs cuando esta falla (100), la evaluación de tofacitinib está en carpeta a la fecha.

Uruguay, FNR

El tratamiento de la artritis reumatoide comprende el tratamiento con biológicos Anti-TNF (Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Golimumab), inhibidores del receptor de la interleucina-6 (Tocilizumab), y anti CD20 (Rituximab) (108).

Acuerdos de riesgo compartido

Inglaterra

Golimumab. El fabricante acordó un esquema de acceso, en el que la dosis de 100 mg de golimumab estará disponible para la NHS al mismo costo que la dosis de 50 mg.

Tocilizumab. El fabricante ha acordado que tocilizumab estará disponible para la NHS con un esquema de acceso en que se aplica un descuento al precio.

Australia

Golimumab. Se entregarán fondos basados en los resultados clínicos de los pacientes. En general, la continuación de la terapia financiada por el seguro público, depende de la respuesta inicial del paciente.

Chile

Para Chile, las agencias proveedoras de los tratamientos ofrecen para Golimumab una bonificación del 30% y adicional a esto el beneficio de realización del examen con un costo de \$449.000. Para Tofacitinib el proveedor ofrece una muestra gratis al entrar al programa más una orientación completa de la cobertura de la ley Ricarte Soto, por último, para Tocilizumab, el proveedor se compromete a no aplicar el reajuste del IPC durante dos años seguidos.

Se recomienda buscar nuevos acuerdos y compromisos con proveedores.

Precio Máximo Industrial

Golimumab

Los precios considerados para el tratamiento de la artritis reumatoide asistida con golimumab, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 50 mg de golimumab son \$479.490 y \$523.965 respectivamente, con estos precios se calcula el precio de referencia internacional que es \$501.727.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio mínimo observado en Mercado Público fue de \$600.000 por una jeringa de 0.5 mL de golimumab 50 mg.

Considerando la oferta del proveedor (\$458.640 por 50 mg), para este tratamiento el precio máximo industrial es el precio mínimo entre estos 3 valores: \$458.640 (50mg autoinyectable).

Tocilizumab IV

Los precios considerados para el tratamiento de la artritis reumatoide asistida con tocilizumab IV, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 80 mg de tocilizumab son \$81.147 y \$64.364 respectivamente, con estos precios se calcula el precio de referencia internacional que es \$72.755.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio mínimo en Mercado Público fue de \$85.565 por 80 mg, obtenido de una licitación del año 2014 número 1641-525-LE14 (precio mínimo 2014).

El precio ofertado por el proveedor de este tratamiento fue de \$71.438. De esta forma, para este tratamiento el precio máximo industrial fue calculado como el mínimo precio entre estos 3 valores: \$71.438.

Tocilizumab SC

Los precios considerados para el tratamiento de la artritis reumatoide asistida con tocilizumab SC, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 162 mgx4 SC mg de tocilizumab son \$664.920 y \$580.355 respectivamente, con estos precios se calcula el precio de referencia internacional que es \$622.637.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en Mercado Público fue de \$577.920 por 162 mg (precio mínimo 2017).

Considerando que el proveedor de este tratamiento ofreció un precio de \$453.600, para este tratamiento el precio máximo industrial se calculó como el mínimo precio entre estos 3 valores: \$453.600.

Tofacitinib

Los precios considerados para el tratamiento de la artritis reumatoide asistida con tofacitinib, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 5 mg de tofacitinib son \$13.716 y \$8.157 respectivamente, con estos precios se calcula el precio de referencia internacional que es \$10.936.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en Mercado Público fue de \$7.730 por un comprimido de 5 mg (precio mínimo 2017).

Considerando que el proveedor de este tratamiento ofreció un precio de \$5.484, el precio máximo industrial se calculó como el mínimo entre estos 3 valores: \$5.484.

Impacto Presupuestario

El número de pacientes que podría beneficiarse del tratamiento de la artritis reumatoide, fue estimado según proyección de pacientes nuevos calculados en el análisis de sustentabilidad del fondo realizado por la Dirección de Presupuesto del Ministerio de Hacienda. El análisis asume que los pacientes ya cubiertos por el fondo de la Ley Ricarte Soto seguirán su tratamiento actual.

- Para calcular el impacto presupuestario para el tratamiento de la artritis reumatoide con golimumab el precio utilizado fue el ofertado por el proveedor \$352.800 unitario.
- Para calcular el impacto presupuestario para el tratamiento de la artritis reumatoide con tocilizumab IV el precio utilizado fue el ofertado por el proveedor \$71.438 unitario.
- Para calcular el impacto presupuestario para el tratamiento de la artritis reumatoide con tocilizumab SC el precio utilizado fue el ofertado por el proveedor \$453.600 unitario.
- Para calcular el impacto presupuestario para el tratamiento de la artritis reumatoide con tofacitinib el precio utilizado fue el ofertado por el proveedor \$5.484 unitario.

FLUJO NUEVOS PACIENTES						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Medio Año		421,7	421,7	421,7	421,7	421,7
Año Completo	-	-	417,359	830,398	1.239,162	1.643,695
Total Acumulado	-	421,724	839,083	1.252,122	1.660,886	2.065,419

	2018	2019	2020	2021	2022
suma ABA, RITU, ETAN,ADA	1.368.591.916	4.036.619.729	6.723.958.983	9.628.951.388	12.412.650.617
Golimumab	1.098.693.041	3.361.715.536	5.739.116.075	8.231.865.204	10.844.274.818
Tocilizumab IV	1.928.098.328	5.899.480.438	10.071.584.777	14.446.114.557	19.030.636.731
Tocilizumab SC	1.530.322.450	4.682.389.496	7.993.768.818	11.465.812.248	15.104.525.640
Tofacitinib	1.035.993.887	3.169.872.397	5.411.601.736	7.762.097.063	10.225.424.206

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Especialidades requeridas: Reumatología

Equipo Profesional de Apoyo: Enfermería

Exámenes Asociados: anticcp

Red de atención Potencial (Tablas 13 y 14).

Tabla 10. Red de atención pública que potencialmente podría atender a esta población.

Nombre Servicio de Salud	Nombre Establecimiento Público
ARAUCANÍA NORTE	Hospital Victoria
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios (Santiago, Santiago)
ACONCAGUA	Hospital San Juan de Dios (Los Andes)
COQUIMBO	Hospital San Juan de Dios (La Serena)
ATACAMA	Hospital San José del Carmen (Copiapó)
O'HIGGINS	Hospital Regional de Rancagua
AYSÉN	Hospital Regional (Coihaique)
ATACAMA	Hospital Provincial del Huasco
METROPOLITANO SURORIENTE	Hospital Padre Alberto Hurtado (San Ramón)
TALCAHUANO	Hospital Las Higueras (Talcahuano)
ANTOFAGASTA	Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)
MAGALLANES	Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Punta Arenas)
ARAUCANÍA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco)
VIÑA DEL MAR QUILLOTA	Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital Dr. Félix Bulnes Cerda (Santiago, Quinta Normal)
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames (Iquique)
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)
ANTOFAGASTA	Hospital Dr. Carlos Cisternas (Calama)
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Del Salvador (Santiago, Providencia)
VIÑA DEL MAR QUILLOTA	Hospital de Quillota
RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt
CHILOÉ	Hospital de Castro
CHILOÉ	Hospital de Ancud
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago, Santiago)
CONCEPCIÓN	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)
METROPOLITANO SURORIENTE	Hospital Clínico Metropolitano La Florida Dra. Eloisa Díaz Inzunza
ÑUBLE	Hospital Clínico Herminda Martín (Chillan)
VALPARAÍSO SAN ANTONIO	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)
OSORNO	Hospital Base San José de Osorno
METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago, San Miguel)
METROPOLITANO NORTE	Complejo Hospitalario San José (Santiago, Independencia)
METROPOLITANO SURORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río (Santiago, Puente Alto)
BIO-BÍO	Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz (Los Ángeles)

Tabla 14. Red de atención privada que potencialmente podría atender a esta población.

Nombre SEREMI	Nombre Establecimiento Privado o FFAA
FFAA	Hospital Naval Almirante Nef
FFAA	Hospital Militar de Santiago
FFAA	Hospital Dipreca
FFAA	Hospital de Carabineros
SEREMI RM	H. Clínico Univ. Chile
SEREMI RM	H. Clínico Univ. Católica
SEREMI x	Clínica Universitaria de Puerto Montt
SEREMI VIII	Clínica Universitaria Concepción
SEREMI RM	Clínica UC San Carlos de Apoquindo
SEREMI RM	Clínica Santa María
SEREMI RM	Clínica Las Condes
SEREMI RM	Clínica Dávila
SEREMI RM	Clínica Avansalud
SEREMI VI	FUSAT
FFAA	FACH

Conclusión

Se recomienda la Implementación, se mantiene la Red implementada, aún falta sumar establecimientos privados especialmente en regiones.

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 las intervenciones contenidas en este informe, en relación a Tofacitinib todos los ensayos fueron financiados por Pfizer (23-28), en relación a Golimumab 5 ensayos fueron financiados por Centocor Research and Development (58-61, 63) y uno por Janssen Pharmaceutical (62). De los estudios relacionados con Tocilizumab, seis ensayos fueron financiados por Hoffmann-La Roche (80-82, 84-86) uno por Chugai Pharmaceutical (miembro del grupo Roche) (83) y uno por JW Pharmaceutical Co. (87).

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de las intervenciones contenidas en este informe, 10 estudios recibieron financiamiento de la industria farmacéutica Chugai Pharmaceuticals Co. Ltd. (62), Pfizer Pharmaceuticals Korea Ltd (97,98), Hoffman – La Roche (91-94, 96), Genetech (95), Amgen Inc (99). Por otro lado, los restantes estudios fueron financiados por agencias gubernamentales (100; 88)

Repercusiones sociales

Las personas con artritis reumatoide son en general adultos de edad media, siendo las mujeres afectadas en mayor proporción que hombres. Esta enfermedad puede presentarse en distintas etapas del ciclo vital, comprometiendo el proceso educativo en su variedad juvenil o mermando la capacidad laboral y empleabilidad en etapas más tardías del ciclo vital. Asimismo, la calidad de vida de estos pacientes se dependerá entre otros elementos de los patrones de presentación de esta enfermedad (monocíclica, policíclica) y del tipo y número de las articulaciones comprometidas. Quiénes son tratados con los fármacos evaluados y contenidos en este informe, presentan una disminución de su sintomatología, mejorando su calidad de vida, sin aumento o con mínimos efectos adversos. En relación a la cobertura existente en esta patología, actualmente la Ley Ricarte Soto garantiza el acceso a los fármacos de primera línea para pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide refractaria a tratamiento habitual. De esta manera, los fármacos evaluados en este informe son una ampliación de la actual cobertura. Asimismo, al no existir evidencia que asegure la mayor efectividad de un tratamiento por sobre otro en este grupo de fármacos, su prescripción depende hoy entre de los costos, del perfil de seguridad y de la preferencia de las personas entre otros elementos.

Repercusiones Jurídicas.

a) 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.

b) Tocilizumab

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), el medicamento ha sido objeto de dos acuerdos extracontractuales que otorga cobertura en sistema ISAPRE, ambos 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.”

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.

c) Tofacitinib

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.

Por último, es dable agregar que, conforme al análisis efectuado al presente informe, éste 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. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(5):729–52.
2. Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(4):621–41.
3. Cardiel MH. Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for R, Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis R (2006) First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 45.
4. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Libr*. 2014;
5. Blumenauer BBTB, Judd M, Wells GA, Burls A, Cranney A, Hochberg MC, et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Libr*. 2002;
6. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell LJ, Burls A, Tugwell P, Wells GA. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Libr*. 2013;
7. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Libr*. 2005;
8. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1062–8.
9. Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572–81.
10. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of Abatacept in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid ArthritisA Randomized TrialEffects of Rheumatoid Arthritis Treatment with Abatacept. *Ann Intern Med*. 2006;144(12):865–76.
11. Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic Review of Tofacitinib: A New Drug for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther*. 2014 Jul;36(7):1074–86.
12. Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Nov;14(1):332.
13. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid



- Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 May;21(5):409–23.
14. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1102–7.
 15. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewé R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):510–5.
 16. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016 Apr;i1777.
 17. He Y, Wong AY, Chan EW, Lau WC, Man KK, Chui CS, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Dec;14(1):298.
 18. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013 Oct;32(10):1415–24.
 19. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, with or without methotrexate, in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2015 Dec;35(12):1965–74.
 20. Song GG, Bae S-C, Lee YH. Efficacy and safety of tofacitinib for active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate or disease-modifying antirheumatic drugs: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Intern Med*. 2014 Sep;29(5):656.
 21. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015 Jan;67(1):117–27.
 22. Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D, et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014 Feb;33(2):165–73.
 23. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug;367(6):508–19.

24. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2012 Mar;64(3):617–29.
25. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013 Mar;65(3):559–70.
26. Kremer J, Li Z-G, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2013 Aug;159(4):253.
27. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH, Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Aug;63(8):1150–8.
28. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):970–81.
29. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. Hernandez A V., editor. *PLoS One.* 2012 Jan;7(1):e30275.
30. Alfonso-Cristancho R, Armstrong N, Arjunji R, Riemsma R, Worthy G, Ganguly R, et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017 Jan;36(1):25–34.
31. Almeida C, Choy EH, Hewlett S, Kirwan JR, Cramp F, Chalder T, et al. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. In: Choy EH, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. CD008334.
32. Baji P, Péntek M, Czirják L, Szekanecz Z, Nagy G, Gulácsi L, et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. *Eur J Health Econ.* 2014 May;15 Suppl 1(S1):S53-64.
33. Barra L, Ha A, Sun L, Fonseca C, Pope J. Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: a meta-analysis with indirect comparisons. *Clin Exp Rheumatol.* 32(3):333–41.
34. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, Lukic T, Makin C, Wallenstein G. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had



- an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:8417249.
35. Boyce EG, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor- α inhibitor. *Clin Ther*. 2010 Sep;32(10):1681–703.
 36. Callhoff J, Weiß A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec;52(12):2127–35.
 37. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy*. 2011 Jan;31(1):39–51.
 38. Fleischmann R, Tongbram V, van Vollenhoven R, Tang DH, Chung J, Collier D, et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of tumour necrosis factor inhibitor-methotrexate combination therapy versus triple therapy in rheumatoid arthritis. *RMD open*. 2017 Jan;3(1):e000371.
 39. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-del Rey E, Márquez-Fernández E, Ramos-Báez JJ. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2012 Jun;37(3):301–7.
 40. Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R204.
 41. Guyot P, Taylor PC, Christensen R, Pericleous L, Drost P, Eijgelshoven I, et al. Indirect treatment comparison of abatacept with methotrexate versus other biologic agents for active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the United kingdom. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1198–206.
 42. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016 Apr;353:i1777.
 43. Hochberg MC, Berry S, Broglio K, Rosenblatt L, Nadkarni A, Trivedi D, et al. Mixed treatment comparison of efficacy and tolerability of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2013 Oct;29(10):1213–22.
 44. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs--a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Jul;12(1):102.

45. Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, Geborek P, Bliddal H, Saxne T, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol*. 2011 Jan;40(1):1–7.
46. Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, Fautrel B, et al. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):835–45.
47. Mandema JW, Salinger DH, Baumgartner SW, Gibbs MA. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Dec;90(6):828–35.
48. Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S, Spurden D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biologics*. 2012 Dec;6:429–64.
49. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaefferbeke T. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Jt Bone Spine*. 2013 Jul;80(4):386–92.
50. Poiroux L, Allanore Y, Kahan A, Avouac J. All-cause Mortality Associated with TNF- α Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med*. 2015 Dec;128(12):1367–73.e1.
51. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):266–71.
52. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):225–30.
53. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. In: Singh JA, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010. p. CD008341.
54. SINGH JA, NOORBALOOCHI S, SINGH G. Golimumab for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1096–104.
55. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying drugs. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016 Apr;20(35):1–610.



56. Turkstra E, Ng S-K, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2011 Oct;27(10):1885–97.
57. Tvette IF, Natvig B, Gåsemyr J, Meland N, Røine M, Klemp M. Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis. Kuwana M, editor. *PLoS One.* 2015 Sep;10(9):e0137258.
58. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):789–96.
59. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):964–75.
60. Li Z, Zhang F, Kay J, Fei K, Han C, Zhuang Y, et al. Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, placebo-controlled trial of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Int J Rheum Dis.* 2016 Nov;19(11):1143–56.
61. Weinblatt ME, Bingham CO, Mendelsohn AM, Kim L, Mack M, Lu J, et al. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):381–9.
62. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):817–24.
63. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor α antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2010 Mar;62(4):917–28.
64. An MM, Zou Z, Shen H, Zhang JD, Cao YB, Jiang YY. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 Jan;66(1):49–59.
65. Bergman GJD, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect Comparison of Tocilizumab and Other Biologic Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Jun;39(6):425–41.
66. Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis.

- Rheumatology. 2012 Jan;51(1):60–8.
67. Favalli EG, Pregnotato F, Biggioggero M, Meroni PL. The comparison of effects of biologic agents on rheumatoid arthritis damage progression is biased by period of enrolment: Data from a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):730–7.
 68. González-Vacarezza N, Alemán A, González G, Pérez A. RITUXIMAB AND TOCILIZUMAB FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014 Jul;30(3):282–8.
 69. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1113–36.
 70. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furst D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):458–69.
 71. Navarro-Millán I, Singh JA, Curtis JR. Systematic Review of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis: A New Biologic Agent Targeting the Interleukin-6 Receptor. *Clin Ther*. 2012 Apr;34(4):788–802.e3.
 72. MacGilchrist, Orme, Mitchell S, Spurdin, Bird. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biol Targets Ther*. 2012 Dec;429.
 73. Park S-K, Lee M-Y, Jang E-J, Kim H-L, Ha D-M, Lee E-K. A comparison of discontinuation rates of tofacitinib and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):689–99.
 74. Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Formulary Review of 2 New Biologic Agents: Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis and Ustekinumab for Plaque Psoriasis. *J Manag Care Pharm*. 2010 Jul;16(6):402–16.
 75. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):583–9.
 76. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. Singh JA, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
 77. Teitsma XM, Marijnissen AKA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJ, Jacobs JWG. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2016 Dec;18(1):211.

78. Townes S V, Furst DE, Thenkondar A. The impact of tocilizumab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and interpretation. *Open access Rheumatol Res Rev.* 2012;4:87–92.
79. Turkstra E, Ng S-K, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2011 Oct;27(10):1885–97.
80. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland A-M, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structu. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):609–21.
81. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug the. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):2968–80.
82. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, et al. Subcutaneous Tocilizumab Versus Placebo in Combination With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Nov;66(11):1653–61.
83. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2817–29.
84. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr;74(4):694–702.
85. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008 Mar;371(9617):987–97.
86. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Feb;71(2):198–205.
87. Lim MJ, Park SH, Shim S-C, Baek HJ, Yoo D-H, Kim HA, et al. AB0562 A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of tocilizumab in moderate to severe active RA patients with inadequate response to methotrexate in korean population: *Ann Rheum Dis.*

2013 Jun;71(Suppl 3):670.11-670.

88. Kostić M, Jovanović S, Tomović M, Popović-Milenković M, Janković SM. Cost-effectiveness analysis of tocilizumab in combination with methotrexate for rheumatoid arthritis: a Markov model based on data from Serbia, country in socioeconomic transition. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(2):144–8.
89. Tanaka E, Inoue E, Hoshi D, Shimizu Y, Kobayashi A, Sugimoto N, et al. Cost-effectiveness of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, versus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis using real-world data from the IORRA observational cohort study. *Mod Rheumatol.* 2015;25(4):503–13.
90. Tanaka E, Inoue E, Yamaguchi R, Shimizu Y, Kobayashi A, Sugimoto N, et al. Pharmacoeconomic analysis of biological disease modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis based on real-world data from the IORRA observational cohort study in Japan. *Mod Rheumatol [Internet].* 2017 Mar 4;27(2):227–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2016.1205799>
91. Diamantopoulos A, Benucci M, Capri S, Berger W, Wintfeld N, Giuliani G, et al. Economic evaluation of tocilizumab combination in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Italy. *J Med Econ.* 2012;15(3):576–85.
92. Soini EJ, Hallinen TA, Puolakka K, Vihervaara V, Kauppi MJ. Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *J Med Econ.* 2012;15(2):340–51.
93. Athanasakis K, Tarantilis F, Tsalapati K, Konstantopoulou T, Vritzali E, Kyriopoulos J. Cost-utility analysis of tocilizumab monotherapy in first line versus standard of care for the treatment of rheumatoid arthritis in Greece. *Rheumatol Int.* 2015;35(9):1489–95.
94. Batticciotto A, Ravasio R, Riva M, Sarzi-Puttini P. Efficacy and Treatment Costs of Monotherapy with bDMARDs in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Intolerant to or Inappropriate to Continue Treatment with Methotrexate. *Adv Ther.* 2016;33(8):1360–73.
95. Carlson JJ, Ogale S, Dejonckheere F, Sullivan SD. Economic evaluation of tocilizumab monotherapy compared to adalimumab monotherapy in the treatment of severe active rheumatoid arthritis. *Value Heal.* 2015;18(2):173–9.
96. Diamantopoulos A, Finckh A, Huizinga T, Sungher DK, Sawyer L, Neto D, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(8):775–87.
97. Lee M-Y, Park S-K, Park S-Y, Byun J-H, Lee S-M, Ko S-K, et al. Cost-effectiveness of tofacitinib in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis in South Korea. *Clin Ther.* 2015;37(8):1662–76.
98. Claxton L, Jenks M, Taylor M, Wallenstein G, Mendelsohn AM, Bourret JA, et al. An economic evaluation of tofacitinib treatment in rheumatoid arthritis: modeling the cost of



- treatment strategies in the United States. *J Manag care Spec Pharm*. 2016;22(9):1088–102.
99. Bonafede M, Joseph GJ, Prinic N, Harrison DJ. Annual acquisition and administration cost of biologic response modifiers per patient with rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *J Med Econ*. 2013;16(9):1120–8.
 100. Tosh J, Archer R, Davis S, Stevenson M, Stevens JW. Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying antirheumatic drugs: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(8):653–61.
 101. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. Golimumab, Rheumatoid Arthritis. 2010;
 102. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. Golimumab IV Rheumatoid Arthritis. 2014;
 103. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. Tofacitinib, Rheumatoid Arthritis. 2015;
 104. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. Tocilizumab, Rheumatoid Arthritis. 2015;
 105. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Golimumab, injection, 50 mg in 0.5 mL, pre-filled syringe, single use pre-filled pen, Simponi® - March 2010 (AS). 2010.
 106. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Tocilizumab, Public Summary Document. 2009;
 107. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Tofacitinib, Public Summary Document. 2015;
 108. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Tratamiento de Artritis Reumatoidea. 2016;

ANEXO 1. Seguridad de Tofacitinib

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego, con una duración que oscila entre 6 y 24 meses (estudios I-VI, ver sección 5.1). Un total de 6.194 pacientes (estudios en fases 1, 2, 3 y de extensión a largo plazo) fueron tratados con alguna dosis de XELJANZ[®], durante una media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-año de exposición total acumulada al medicamento, de acuerdo a la exposición continuada a XELJANZ[®] durante periodos de hasta 8 años.

Todos los pacientes en estos estudios tenían AR de moderada a grave. La población de estudio de XELJANZ[®] tenía una media de edad de 52,1 años y el 83,2% eran mujeres.

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves (ver sección 4.4). Las infecciones graves más frecuentes notificadas con XELJANZ[®] fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con XELJANZ[®] tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses en los ensayos clínicos controlados fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión (ver Tabla 4, Reacciones adversas, de acuerdo a la duración de todos los estudios).

La proporción de pacientes que abandonó el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego y controlados con placebo o MTX, fue del 3,8% en los pacientes en tratamiento con XELJANZ[®]. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la siguiente tabla según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Neumonía Gripe Herpes zóster Infección del tracto urinario Sinusitis Bronquitis Faringitis	Sepsis Tuberculosis Neumonía neumocócica Neumonía bacteriana Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Artritis bacteriana Herpes simplex Gastroenteritis viral Infección viral	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Urosepsis Tuberculosis diseminada Fascitis necrosante Bacteriemia Bacteriemia estafilocócica Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Encefalitis Infección micobacteriana atípica Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> Infección por citomegalovirus
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia Anemia	Linfopenia Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia Hiperlipidemia	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Parestesia	
Trastornos vasculares		Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Tos	Congestión sinusal	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia		
Trastornos hepatobiliares			Esteatosis hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Eritema Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético Artralgia	Inflamación articular Tendinitis	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia Edema periférico Fatiga		
Exploraciones complementarias		Elevación de enzimas hepáticas Colesterol elevado en sangre Aumento de peso Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Transaminasas elevadas Prueba anormal de función hepática Gamma-glutamil-transferasa elevada Creatinina elevada en sangre Lipoproteínas de baja densidad elevadas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Esguince de ligamentos Desgarro muscular	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones generales

En los estudios clínicos controlados en fase 3, el porcentaje de infecciones durante 0-3 meses en los grupos con XELJANZ® en monoterapia 5 mg dos veces al día (un total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (un total de 642 pacientes), fue del 16,2% (100 pacientes) y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con el 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (un total de 122 pacientes). En los estudios clínicos controlados de fase 3 con tratamiento previo con FARMES, el porcentaje de infecciones durante 0-3 meses en los grupos con XELJANZ® más FARMES, a la dosis de 5 mg dos veces al día (un total de 973 pacientes) y de 10 mg dos veces al día (un total de 969 pacientes) fue del 21,3% (207 pacientes) y 21,8% (211 pacientes), respectivamente, en comparación con el 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo con FARMES (un total de 559 pacientes).

Las infecciones notificadas con más frecuencia fueron infecciones del tracto respiratorio superior y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa global de incidencia de infecciones con XELJANZ® en toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo (un total de 4.867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En los pacientes tratados en monoterapia (1.750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento previo con FARME



(3.117 en total), la proporción fue de 41,0 y 50,3 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses y 24 meses de duración, la proporción de infecciones graves en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día en monoterapia fue de 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año. En el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en monoterapia, la proporción fue de 1,6 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año, la proporción fue de 0 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de placebo, y la proporción fue de 1,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de MTX.

En los estudios de 6, 12 ó 24 meses de duración, la proporción de infecciones graves en los grupos de XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día con FARMES fue de 3,6 y 3,4 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año, respectivamente, en comparación con 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de placebo con FARMES.

En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, la proporción general de infecciones graves fue de 2,4 y 3,0 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en los grupos de XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han notificado casos de infecciones oportunistas.

Infecciones graves en pacientes de edad avanzada

De los 4.271 pacientes incluidos en los estudios I-VI (ver sección 5.1), un total de 608 pacientes con AR tenían 65 años o más, incluidos 85 pacientes de 75 años de edad y mayores. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 años de edad y mayores fue más alta con respecto a los menores de 65 años (4,8 por cada 100 pacientes-año frente a 2,4 por cada 100 pacientes-año, respectivamente). Al haber una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

Reactivación viral

En los ensayos clínicos con XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos tuvieron un mayor riesgo de herpes zóster que el observado en otras poblaciones, tal y como ocurrió con pacientes con AR prolongada que habían sido tratados con anterioridad con dos o más FARMES biológicos. Los pacientes con un RAL inferior a 1.000 células/mm³ pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster.

Pruebas analíticas

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm³ en el 0,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ en el 1,9% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm³ en el 1,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ en el 8,4% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los RAL confirmados por debajo de 750 células/mm³ se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves.

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados, se confirmaron disminuciones en el RAN por debajo de 1.000 células/mm³ en el 0,08% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No se observaron disminuciones confirmadas en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas en el RAN se mantuvieron en línea con los observados en los ensayos clínicos controlados.

Análisis de enzimas hepáticas

Se han observado con poca frecuencia aumentos confirmados de las enzimas hepáticas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (3 x LSN). En los pacientes que presentaron un aumento de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción de la dosis de los FARMES administrados de forma concomitante, la interrupción del tratamiento con XELJANZ[®] o la reducción de la dosis de XELJANZ[®], dio lugar a la disminución o la normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio en monoterapia de fase 3 (0-3 meses), (estudio I, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de fase 3 (0-24 meses) (estudio VI, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes tratados con MTX y XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibieron MTX y XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con tratamiento previo con FARMES (0-3 meses), (estudio II-V, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En los estudios de extensión a largo plazo, en monoterapia, se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,1% y 1,4% de los pacientes que recibieron XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en <1,0% en ambos grupos tratados con tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día.

En los estudios de extensión a largo plazo, con tratamiento previo con FARMES, se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,8% y 1,6% de los pacientes que recibieron XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en <1,0% in ambos grupos tratados con XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día.

Lípidos

El aumento en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) se evaluó por primera vez un mes después del comienzo del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos doble ciego y controlados de AR. Se observaron aumentos en dicho momento y se mantuvieron estables después.

A continuación, se resumen los cambios en los parámetros lipídicos desde el inicio hasta el final del estudio (6-24 meses) en los estudios clínicos controlados de AR:

- Los valores medios de colesterol LDL aumentaron en un 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y un 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 12, y aumentaron en un 16% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y un 19% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.
- Los valores medios de colesterol HDL aumentaron en un 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y un 18% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 12, y aumentaron en un 19% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y un 20% en el grupo XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Tras la retirada del tratamiento con XELJANZ[®], los niveles lipídicos volvieron a los valores iniciales.

Los valores medios del cociente colesterol LDL/colesterol HDL y el cociente apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 no cambiaron sustancialmente en los pacientes tratados con XELJANZ[®].

En un ensayo clínico controlado, el aumento del colesterol LDL y la ApoB se redujo a niveles previos al tratamiento en respuesta a una terapia con estatinas.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo, el aumento de los parámetros lipídicos fue compatible con el observado en los estudios clínicos controlados.



ANEXO 2. Seguridad de Tocilizumab

Resumen del perfil de seguridad

Las Reacciones Adversas a Fármacos (RAFs) notificadas con más frecuencia (que se produjeron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación con FAMEs) fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT.

Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad.

Vía intravenosa

La seguridad de RoActemra ha sido estudiada en 4 estudios controlados con placebo (estudios II, III, IV y V), un estudio con MTX como control (estudio I) y sus fases de extensión (ver sección 5.1).

El periodo controlado doble ciego fue de 6 meses en cuatro estudios (estudio I, III, IV y V) y de hasta 2 años en otro estudio (estudio II). En los estudios controlados doble ciego, 774 pacientes recibieron tocilizumab 4 mg/kg en combinación con MTX, 1870 pacientes recibieron tocilizumab 8 mg/kg en combinación con MTX u otros FAMEs y 288 pacientes recibieron tocilizumab 8 mg/kg en monoterapia.

La población expuesta a largo plazo incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en los estudios controlados y doble ciego o en las fases abiertas de los estudios de extensión. De los 4009 pacientes expuestos, 3577 recibieron tratamiento durante al menos 6 meses, 3296 durante al menos 1 año, 2806 recibieron tratamiento durante al menos 2 años y 1222 durante 3 años.

Tabla de reacciones adversas

Los RAFs enumerados en la Tabla 1 se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$), o muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla Reacciones Adversas. Resumen de las RAFs que se producen en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento con tocilizumab como monoterapia o en combinación con MTX u otros FAMEs en el periodo controlado doble ciego

Sistema de clasificación de órganos [A1]	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema periférico, Reacciones de hipersensibilidad, Reacciones en el lugar de la inyección	
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster	Diverticulitis
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos	
Trastornos renales			Nefrolitiasis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Disnea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria	
Trastornos vasculares		Hipertensión	

* Incluida las elevaciones obtenidas como parte de la monitorización de rutina del laboratorio (ver texto más abajo).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los estudios controlados de 6 meses, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs, fue de 127 acontecimientos por 100 pacientes-años comparada con 112 acontecimientos por 100 pacientes-años en el grupo de placebo más FAMEs. En la población expuesta a largo plazo, la tasa global de infecciones con RoActemra, fue de 108 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición.

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses, la tasa de todas las infecciones graves comunicadas con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs, fue de 5,3 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición comparada con 3,9 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de placebo más FAMEs. En el estudio de monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3,6 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de tocilizumab y 1,5 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de MTX.

En la población expuesta a largo plazo, la tasa global de infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas) fue de 4,7 acontecimientos por 100 pacientes-años. Entre las infecciones graves notificadas, algunas mortales, se incluyeron tuberculosis activa, que se puede presentar con enfermedad intrapulmonar o extrapulmonar, infecciones pulmonares invasivas, incluidas candidiasis, aspergilosis, coccidioidomicosis y neumocistis jirovecii, neumonía, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana. Se han notificado casos de infecciones oportunistas.

Enfermedad pulmonar intersticial

El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollo de infecciones. Durante la comercialización se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonía, y fibrosis pulmonar), alguno de los cuales fue mortal.

Perforación gastrointestinal

Durante 6 meses de ensayos clínicos controlados, la tasa global de perforaciones gastrointestinales fue de 0,26 acontecimientos por 100 pacientes-años en tratamiento con tocilizumab. En la población expuesta a largo plazo la tasa global de perforaciones gastrointestinales fue 0,28 acontecimientos por 100 pacientes-años. Las notificaciones de perforación gastrointestinal con tocilizumab fueron comunicadas inicialmente como complicaciones de la diverticulitis, tales como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fístulas y abscesos.

Reacciones a la perfusión

En los estudios controlados de 6 meses se notificaron acontecimientos adversos asociados a perfusión (acontecimientos seleccionados que se producen durante o dentro de las 24 horas

después de la perfusión) el 6,9 % de los pacientes en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs y el 5,1 % de los pacientes del grupo placebo más FAMEs. Los acontecimientos notificados durante la perfusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión; los acontecimientos notificados en el plazo de 24 horas desde la terminación de una perfusión fueron cefalea y reacciones cutáneas (erupción, urticaria). Estos acontecimientos no fueron limitantes para el tratamiento.

La tasa de reacciones anafilácticas (que se produjeron en un total de 8/4.009 pacientes, 0,2 %) fue varias veces más elevada con la dosis de 4 mg/kg que con la de 8 mg/kg. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas a tocilizumab y que precisaron suspensión del tratamiento en un total de 56 de 4.009 pacientes (1,4 %) tratados con tocilizumab durante los estudios clínicos controlados y abiertos. Estas reacciones se observaron generalmente de la segunda a la quinta perfusión de tocilizumab. Se ha notificado una reacción de anafilaxia mortal durante el tratamiento con tocilizumab después de la autorización de comercialización.

Inmunogenia

En ensayos clínicos controlados de 6 meses se ha estudiado un total de 2876 pacientes en cuanto a anticuerpos anti-tocilizumab. Cuarenta y seis pacientes (1,6 %) desarrollaron anticuerpos anti- tocilizumab, de los cuales 6 tuvieron una reacción de hipersensibilidad asociada y médicamente significativa, que en 5 de los casos condujo a la retirada. Treinta pacientes (1,1 %) desarrollaron anticuerpos neutralizadores.

Anomalías hematológicas

Neutrófilos

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se produjeron descensos de los recuentos de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9 / l$ en el 3,4 % de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs, en comparación con $< 0,1$ % de los pacientes con placebo más FAMEs. Aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollaron $RAN < 1 \times 10^9/l$ lo hicieron en el plazo de 8 semanas después de comenzar el tratamiento. Se notificaron descensos por debajo de $0,5 \times 10^9 / l$ en el 0,3 % de los pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs. Se han notificado casos de infecciones con neutropenia.

Durante el periodo controlado doble ciego y en el periodo de exposición a largo plazo, el patrón y la incidencia de descensos en los recuentos de neutrófilos continuaron en línea con lo observado en los 6 meses de ensayos clínicos controlados.

Plaquetas

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses, se produjeron descensos de los recuentos de plaquetas por debajo de $100 \times 10^3 / \mu\text{l}$ en el 1,7 % de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs, en comparación con < 1 % de los pacientes con placebo más FAMEs. Estos descensos se produjeron sin episodios hemorrágicos asociados.

Durante el periodo controlado doble ciego y en el periodo de exposición a largo plazo, el patrón y la incidencia de descensos en los recuentos de plaquetas continuaron en línea con lo observado en los 6 meses de ensayos clínicos controlados.

Se han notificado casos muy poco frecuentes de pancitopenia durante la comercialización.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Durante los ensayos clínicos controlados de 6 meses, se observaron elevaciones transitorias de ALT / AST > 3 x LSN en el 2,1 % de los pacientes con tocilizumab 8 mg/kg en comparación con el 4,9 % de los pacientes con MTX y en el 6,5 % de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab más FAMEs en comparación con el 1,5 % de los pacientes con placebo más FAMEs.

La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) a la monoterapia con tocilizumab produjo aumento de la frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de ALT / AST > 5 x LSN en el 0,7 % de los pacientes en monoterapia con tocilizumab y en el 1,4 % de los pacientes con tocilizumab más FAMEs, la mayoría de los cuales abandonaron de forma permanente el tratamiento con tocilizumab. Estas elevaciones no se asociaron a un aumento clínicamente relevante de la bilirrubina directa, ni se asociaron a pruebas clínicas de hepatitis o deterioro hepático. Durante un periodo controlado doble ciego la incidencia de niveles de bilirrubina indirecta por encima del límite superior normal, obtenidos como un parámetro de rutina de laboratorio, es de 6,2% en pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAMEs. Un total de 5.8% de pacientes sufrieron una elevación de los niveles de bilirrubina indirecta de > 1 a 2 x LSN y 0.4% tuvieron una elevación de > 2 x LSN.

Durante el periodo controlado doble ciego y en el periodo de exposición a largo plazo, el patrón y la incidencia de aumento en ALT/AST continuaron en línea con lo observado en los 6 meses de ensayos clínicos controlados.

Parámetros lipídicos

Durante 6 meses de ensayos clínicos controlados se han notificado de forma frecuente incrementos en los parámetros lipídicos, tales como: colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, y/o colesterol HDL. Se observó, con monitorización de rutina, en el laboratorio, que aproximadamente el 24 % de los pacientes que recibieron RoActemra en los ensayos clínicos

experimentaron una elevación sostenida del colesterol total \approx 6,2 mmol/l y un 15 % experimentaron un aumento sostenido de los valores de LDL $>$ 4,1 mmol/l. Las elevaciones en los parámetros lipídicos respondieron al tratamiento con agentes hipolipidemiantes.

Durante el periodo controlado doble ciego y en el periodo de exposición a largo plazo, el patrón y la incidencia de aumento en los parámetros lipídicos continuaron en línea con lo observado en los 6 meses de ensayos clínicos controlados.

Tumores malignos

Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la posible incidencia de tumores malignos después de la exposición a tocilizumab. Hay en marcha evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Reacciones Cutáneas

Se han notificado muy raramente casos de Síndrome de Stevens-Johnson ocurridos tras la comercialización.

Uso subcutáneo

La seguridad de tocilizumab subcutáneo en AR incluye un estudio doble ciego, controlado, multicéntrico, SC-I. SC-I es un estudio de no inferioridad, que comparó la eficacia y seguridad de tocilizumab 162 mg administrados una vez por semana frente a 8 mg/kg vía intravenosa en 1262 pacientes con AR. Todos los pacientes recibieron previamente FAMEs no biológicos. La seguridad e inmunogenicidad observada por la administración de tocilizumab subcutáneo, estuvo en línea con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab intravenoso y no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas (ver tabla 1). Se observó una mayor frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección en el brazo de tocilizumab subcutáneo comparado con la inyección subcutánea con placebo del brazo de tocilizumab intravenoso.

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el periodo controlado de 6 meses, en SC-I, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección, fue de 10, 1% (64/631) para tocilizumab subcutáneo y de 2,4% (15/631) para el placebo subcutáneo (del grupo de tocilizumab intravenoso) con inyecciones semanales. Estas reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo eritema, prurito, dolor y hematomas) fueron de intensidad leve a moderada en cuanto a gravedad. La mayoría fue resuelta sin ningún tratamiento y no se necesitó interrumpir el tratamiento.

Inmunogenicidad

En SC-I, en un total de 625 pacientes tratados con tocilizumab 162mg semanal, se estudiaron los anticuerpos anti-tocilizumab en un periodo de 6 meses controlado. Cinco pacientes (0.8 %) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab positivos, de los cuales, todos desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab neutralizantes. Un paciente dio positivo el isotipo de IgE (0,2%).

En SC-II, en un total de 434 pacientes tratados con tocilizumab 162mg cada dos semanas, se estudiaron los anticuerpos anti-tocilizumab en un periodo de 6 meses controlado. Siete pacientes (1,6 %) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab positivos, de los cuales, seis (1,4%) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab neutralizantes. Cuatro pacientes dieron positivo el isotipo de IgE (0,9%). No se observó correlación entre el desarrollo de anticuerpos con la respuesta clínica o efectos adversos.

Anomalías hematológicas

Neutrófilos

Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con tocilizumab, en la monitorización de rutina del laboratorio, se produjeron descensos en el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9 / l$ en el 2,9 % de los pacientes en la dosis subcutánea semanal.

No hubo relación clara entre el descenso de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9 / l$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con tocilizumab, en la monitorización de rutina del laboratorio, ninguno de los pacientes tratados con la dosis subcutánea semanal tuvieron un descenso en el recuento de plaquetas $\leq 50 \times 10^3 / \mu l$.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con tocilizumab, en la monitorización de rutina del laboratorio, ocurrieron elevaciones en ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN en el 6,5% y el 1,4% de los pacientes, respectivamente en la dosis subcutánea semanal.

Parámetros lipídicos

Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con tocilizumab, en la monitorización de rutina del laboratorio, el 19% de los pacientes experimentaron elevaciones sostenidas en el colesterol total $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), de estos el 9% experimentó aumentos sostenidos en LDL a $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) en la dosis subcutánea semanal.

ANEXO 3. 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

Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis).
	Frecuentes	Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, absceso.
	Poco frecuentes	Sepsis incluyendo shock séptico, pielonefritis.
	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.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Poco frecuentes	Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevus melanocítico).
	Raras	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel.
	Frecuencia no conocida	Linfoma de células T hepatoesplénico*.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia.
	Poco frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia.
	Raras	Anemia aplásica.
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones alérgicas (broncoespasmos, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpos positivos.
	Raras	Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis.
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Glucosa elevada en sangre, lípidos elevados.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, cefalea, parestesias.
	Poco frecuentes	Alteraciones del equilibrio.
	Raras	Trastornos desmielinizantes (central y periférico), disgeusia.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación).
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Arritmia, trastorno isquémico de las arterias coronarias.
	Raras	Insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento).

Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión.
	Poco frecuentes	Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción.
	Raras	Fenómeno de Raynaud.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial).
	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, alteraciones gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis), estomatitis.
	Poco frecuentes	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico.
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada.
	Poco frecuentes	Colelitiasis, trastornos hepáticos.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito, erupción, alopecia, dermatitis.
	Poco frecuentes	Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis preexistente, palmar/plantar y pustular), urticaria.
	Raras	Exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Síndrome tipo lupus.
Trastornos renales y urinarios	Raras	Trastornos vesicales, trastornos renales.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Trastornos de la mama, trastornos menstruales.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	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.
	Raras	Alteración de la cicatrización.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	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 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 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ó 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.