



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE GOLIMUMAB EN PACIENTES CON  
COLITIS ULCERATIVA MODERADA A SEVERA, REFRACTARIA A  
TRATAMIENTO CONVENCIONAL Y BIOLÓGICO CON INFLIXIMAB**



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



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI**



**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Febrero, 2017*



**IETSI**  
INSTITUTO  
DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Rosario Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Francis Janice Rojas Rodríguez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. María Cecilia Cabrera Cabrejos – Médica Gastroenteróloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen -ESSALUD



## CONFLICTO DE INTERÉS.

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



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de golimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa, refractaria a tratamiento convencional y biológico con infliximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017



## LISTA DE ABREVIATURAS

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CU	Colitis Ulcerativa
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	Agencia de Medicamentos Europea
FARMEs	Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos
GPC	Guías de Práctica Clínica
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
MA	Meta-Análisis
MeSH	Titulo de Tema Médico
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PGA	Physician´s Global Assessment
Plc	Placebo
RS	Revisión Sistemática
SF-36	Short-Form Health Questionnaire
TNF	Factor de Necrosis Tumoral



## CONTENIDO

	<b>I. RESUMEN EJECUTIVO.....</b>	<b>5</b>
	<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. ASPECTOS GENERALES .....	8
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS .....	10
	<b>III. METODOLOGIA.....</b>	<b>11</b>
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	11
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	12
	<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	14
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
	i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	15
	ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA.....	15
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	18
	<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
	<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>26</b>
	<b>VII. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>28</b>
	<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>29</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO



- La presente evaluación de tecnología sanitaria expone la evidencia científica encontrada a la fecha (enero 2016) en relación a la eficacia y seguridad del producto farmacéutico golimumab en pacientes con colitis ulcerativa (CU) moderada o severa, refractaria al tratamiento convencional y biológico con infliximab.



- En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con FARMES tradicionales de primera línea como metotrexate, sulfalazina, leflunomida y ciclosporina para esta condición. Golimumab es un inhibidor anti-TNF al igual que sus similares infliximab y adalimumab (este último no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud) alternativas disponibles en el mercado peruano en caso se fracase a las primeras líneas de tratamiento con las terapias convencionales en esta condición de salud.



- La única evidencia referenciada por las GPC más actuales para el manejo de CU refractario y considerada para el presente Dictamen, es evidencia indirecta para nuestra pregunta PICO, ya que, a la fecha no se han encontrado estudios de tipo ensayo clínico que evalúen directamente el uso de este medicamento en la población específica estipulada en la pregunta PICO de interés.



- Se encontró que existe una guía de práctica clínica de NICE 2011 para el tratamiento de colitis ulcerativa y dos evaluaciones de tecnología sanitaria (NICE 2015 y CADTH 2014) que evaluaron el uso de infliximab, adalimumab y golimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa a moderada tras fallar al uso de la terapia convencional. Ni la guía de práctica clínica ni las dos ETS evaluadas, recomiendan el uso de golimumab en preferencia a las otras dos tecnologías similares disponibles, adalimumab e infliximab, para el tratamiento de esta enfermedad. Tampoco existe una recomendación de uso de dicho producto farmacéutico tras fallar a la terapia con infliximab, la cual es considerada la terapia más eficaz de los tres anti-TNFs existentes en los análisis de comparaciones indirectas.

- Los resultados de los estudios PURSUIT-SC, PURSUIT-M y de extensión a largo plazo constituyeron evidencia indirecta para responder la pregunta PICO de interés. Los resultados para los objetivos primarios y secundarios reportados carecen de significado al no conocer específicamente el cambio en el Mayo score por el cual los desenlaces fueron definidos. Asimismo, para el estudio de extensión, se empleó una escala de medición diferente para el desenlace primario. Igualmente, cabe destacar que tampoco se evaluaron los mismos desenlaces que en los dos estudios anteriores, por lo que se desconoce el efecto de golimumab a largo plazo (2 años), para los desenlaces respuesta

clínica, mantenimiento de la remisión y curación mucosa endoscópica. Además, cabe resaltar la presencia de riesgo de sesgo al no haber ajustado el análisis estadístico para el uso concomitante de 5-ASA para todos los desenlaces.



No queda claro el beneficio de golimumab en comparación con placebo o sus similares anti-TNF. Además, tampoco se dispone de evidencia científica suficiente para establecer que golimumab es superior a placebo, u otros anti-TNFs, sobre todo tras la falla terapéutica a uno de ellos (infiliximab) según los criterios de la pregunta PICO, el cual comparte el mismo mecanismo de acción.



Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de golimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada o severa, refractaria al tratamiento convencional y biológico con infliximab.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de golimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada o severa, refractaria al tratamiento convencional y biológico con infliximab. Así, el médico gastroenterólogo César García Delgado del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

<b>P</b>	Paciente adulto con diagnóstico de Colitis Ulcerativa moderada o severa, refractaria al tratamiento convencional, y terapia biológica con anticuerpo monoclonal quimérico infliximab
<b>I</b>	Anticuerpo monoclonal totalmente humano: Golimumab 50 /0.5 cc, subcutáneo, cuya dosis de inducción es de 200mg a la semana 0 y 100mg a la semana 2
<b>C</b>	Sin comparador, enfermedad refractaria a infliximab. No se cuenta con otra alternativa terapéutica para el perfil clínico expuesto.
<b>O</b>	Remisión clínica Remisión endoscópica Reducción de complicaciones a largo plazo

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con la médica gastroenteróloga el Dr. María Cecilia Cabrera Cabrejos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

<b>P</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de Colitis Ulcerativa moderada o severa refractaria al tratamiento convencional y biológico con infliximab.
<b>I</b>	Golimumab
<b>C</b>	Placebo o terapia de soporte
<b>O</b>	Calidad de vida (SF-36) Re-hospitalización Remisión clínica Remisión endoscópica Eventos adversos



## B. ASPECTOS GENERALES



La colitis ulcerativa (CU) es la condición inflamatoria crónica más común de las enfermedades gastrointestinales. Frecuentemente se desarrolla entre los 15 y 25 años y 55 y 65 años, aunque no excluye a la población fuera de estos rangos de edad (1). Esta enfermedad genera inflamación a nivel de la mucosa del colon, siendo variable la extensión de la inflamación y pudiendo llegar a afectar también el área del recto. Se caracteriza por fases de relapso<sup>1</sup> y remisión<sup>2</sup> (2).



La sintomatología, las características de la enfermedad y la severidad clínica han sido previamente descritos en mayor detalle en el Dictamen N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (3), el cual evaluó el uso de mesalazina en pacientes con el diagnóstico de proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases aguda y del mantenimiento de la remisión. De manera resumida, cabe mencionar que la severidad de la inflamación en colitis ulcerativa se clasifica como leve, moderada y severa según los criterios de Truelove and Witts, empleados usualmente en la práctica clínica diaria, o según el puntaje de Mayo (Mayo score) utilizado de manera más frecuente en ensayos clínicos.



El objetivo de la terapia en colitis ulcerativa es la disminución de la inflamación. Dentro de las terapias convencionales se encuentran los siguientes fármacos:

- Salicilatos: sulfasalazina, mesalazina.
- Corticoides orales:
  - Sistémicos: hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, deflazacort, betametasona y dexametasona.
  - Acción tópica: beclometasona dipropionato (BDP) y budesonida.
- Fármacos inmunomoduladores (inmunosupresores):
  - Tiopurínicos: azatioprina, mercaptopurina y tioguanina.
  - Metotrexato
  - Calcineurínicos: ciclosporina y tacrolimus.



En caso el paciente no responda a estas terapias convencionales, existen, actualmente, tres tratamientos biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral, propuestos para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la remisión en colitis ulcerativa, diseñados para reconocer y unirse al factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-

<sup>1</sup> Relapso: episodio de presentación de síntomas espontáneamente o después de tratamiento médico en un paciente con CU que se encuentra en remisión clínica. Definición según Consenso según la Organización Europea de Crohn's y Colitis (ECCO por sus siglas en inglés) según la clasificación de Montreal (2).

<sup>2</sup> Remisión: resolución completa de síntomas y sanación de la mucosa comprobado por examen endoscópico. Definición según ECCO según la clasificación de Montreal (2).



α). El TNF- α es una citocina que interviene en la generación de la inflamación, así se presume que el golimumab al bloquear el TNF-α, reduce la inflamación y otros síntomas de la enfermedad. A continuación, se detallan las similitudes y diferencias de las tres tecnologías biológicas anti-TNF disponibles e indicadas para el tratamiento de CU en la siguiente tabla (Tabla N° 1):

**Tabla N° 1:** Similitudes y diferencias de las tres tecnologías biológicas anti-TNF disponibles e indicadas para el tratamiento de CU

	<b>Golimumab</b>	<b>Infliximab</b>	<b>Adalimumab</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	Anticuerpo monoclonal (quimérico) a TNF	Anticuerpo monoclonal (humano) a TNF	Anticuerpo monoclonal (humano) a TNF
<b>Indicación aprobada</b>	Pacientes con CU activa moderada a severa y contraindicación medica por respuesta inadecuada a terapias convencionales	Pacientes adultos con CU activa moderada a severa y respuesta inadecuada a terapias convencionales	Pacientes adultos con CU activa moderada a severa y respuesta inadecuada a terapias convencionales
<b>Vía de administración</b>	subcutánea	intravenosa	subcutánea
<b>Dosis recomendada</b>	200 mg a la semana 0, seguido por 100mg a la segunda semana, seguido por 50mg cada 4 semanas. La dosis de mantenimiento de 100mg cada 4 semanas puede ser considerada según criterio clínico.	5 mg/kg como régimen de inducción a las semanas 0, 2 y 6, seguido por 5mg/kg cada 8 semanas. En algunos pacientes adultos se puede considerar ajustar la dosis a 10mg/kg ara mantenimiento de respuesta clínica y remisión.	160 mg a la semana 0 (en un solo día o dividido en dos días consecutivos), seguido por 80 mg a la segunda semana. A la cuarta semana La dosis de mantenimiento de 40mg se puede considerar según criterio clínico.
<b>Efectos secundarios serios /Seguridad</b>	Infecciones particularmente oportunistas como TB, malignidades como linfoma.	Infecciones particularmente oportunistas como TB, malignidades, y reacciones alérgicas	Infecciones particularmente oportunistas como TB, malignidades como linfoma.

Fuente: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)



### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Golimumab (Simponi®, Janssen Biotech), es un anticuerpo monoclonal humano, inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), también llamado anti-TNF. Golimumab es un anti-inflamatorio, el cual bloquea la señal producida por el TNF- $\alpha$ , reduciendo así los síntomas de la enfermedad inflamatoria de la colitis ulcerativa.

Según la EMA y la FDA, este producto farmacéutico puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes con el diagnóstico de colitis ulcerosa activa moderada a grave, en adultos que no han respondido adecuadamente a un tratamiento convencional o que no pueden recibirlo;

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

**Tabla N° 2:** Registro Sanitario del Compuesto activo golimumab – DIGEMID

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

Fuente: Dirección General de Medicamentos y Drogas. Elaboración propia





### III. METODOLOGIA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

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



Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de golimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada o severa, refractaria al tratamiento convencional y biológico con infliximab. Para la búsqueda primaria se revisó, en primer lugar, la información disponible por entes reguladoras y normativas de autorización comercial como la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos, la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID) en el Perú.



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



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

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO de interés, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh y términos generales de lenguaje libre.



### Tipos de publicación

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

### Términos MeSH



- 6-Mercaptopurine/therapeutic use
- Anti-Inflammatory Agents/therapeutic use
- Antibodies, Monoclonal/therapeutic use\*
- Azathioprine/therapeutic use
- Colitis, Ulcerative/drug therapy
- Immunosuppressive Agents/therapeutic use\*
- Injections, Subcutaneous
- Quality of Life
- Remission Induction/methods
- Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists & inhibitors



### Sustancias



- Aminosalicilic Acids
- Anti-Inflammatory Agents
- Antibodies, Monoclonal
- Immunosuppressive Agents
- Tumor Necrosis Factor-alpha
- Golimumab
- Simponi
- 6-Mercaptopurine
- Azathioprine

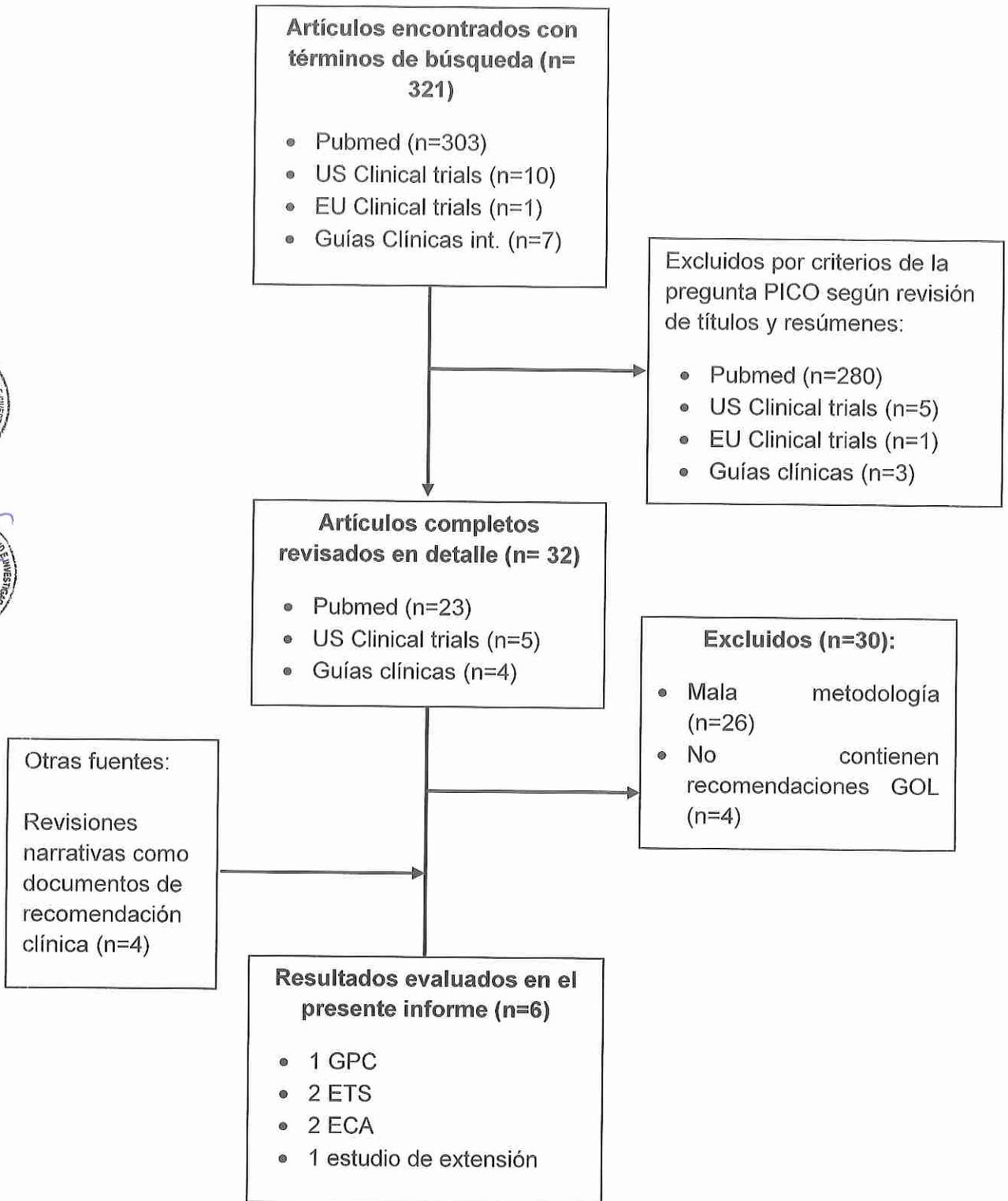
## C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.



#### IV. RESULTADOS

#### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA





## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con lo establecido en la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de golimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada o severa, refractaria al tratamiento convencional y al tratamiento biológico con infliximab. Se han encontrado revisiones narrativas, en cuyas referencias se extrajeron estudios observacionales como series de casos, sin embargo, estos estudios sugieren otros anti-TNFs como respuesta a este tipo de pacientes, más no golimumab. Por lo tanto, la evidencia presentada a continuación constituye evidencia indirecta, que es la única referenciada por las GPC más actuales para el manejo de CU, ya que, a la fecha no se han encontrado estudios de tipo ensayo clínico que evalúen directamente el uso de este medicamento en la población específica estipulada en la pregunta PICO de interés.



**Guías de práctica clínica (GPC):** Se tomaron en cuenta dos GPC evaluadas previamente en el Dictamen previo de supositorios de mesalazina en pacientes con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, las cuales corresponden a la Guía NICE 2013 para el manejo de pacientes con colitis ulcerativa, y la GPC del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) 2012. También se encontró disponible la guía del Consenso de la Organización Europea de Crohn's y Colitis del 2012 (ECCO por sus siglas en inglés), sin embargo, esta última no contiene recomendaciones acerca del manejo farmacológico para pacientes con CU.



**Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):** Se encontraron la ETS de NICE del 2015 sobre el uso de infliximab, adalimumab y golimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa a moderada tras fallar al uso de la terapia convencional, la ETS de la CADTH del 2014 acerca de golimumab en el tratamiento de colitis ulcerativa activa.

**Ensayos clínicos (EC):** Se consideraron los ensayos clínicos fase 3 PURSUIT-SC, PURSUIT-M, ambos de Sandborn et al., 2014 y el estudio de extensión a largo plazo de Gibson et al., 2016.



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

**National Institute for Health and Care Excellence – NICE (2013). Ulcerative Colitis: management (CG166). (4)**

El grupo evaluador emitió una GPC con recomendaciones acerca del manejo de colitis ulcerativa en adultos, niños y jóvenes. Con respecto al manejo farmacológico de la CU, la guía divide sus recomendaciones en inducción de la remisión y mantenimiento de la remisión. Las recomendaciones incluyen el tratamiento de primera línea con los medicamentos convencionales como aminosalicilatos orales, tópicos, beclometasona dipropionato, ciclosporina intravenosa o corticoesteroides intravenoso. No se hace mención del uso de anti-TNFs como segunda o tercera línea de tratamiento tras la falla a las terapias convencionales.



**Gomollón, García-Lopez, Sicilia, Gisbert, & Hinojosa, (2012) del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU).**

Las recomendaciones en esta guía indican el uso de aminosalicilatos, dentro de los cuales se incluyen los aminosalicilatos orales, tópicos, beclometasona dipropionato, ciclosporina intravenosa o corticoesteroides, para el mantenimiento de la remisión obtenida tras un brote leve a moderado de CU. Con respecto a los anti-TNFs, se recomienda solo a infliximab como una terapia para el tratamiento del brote grave de CU. La evidencia proporcionada fue evaluada según GRADE como calidad moderada en base a una revisión sistemática de Cochrane, en la que se incluyen 7 ECAs. La recomendación para el uso de infliximab es fuerte a favor “en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU, especialmente resistente a corticoides con una dosis de inducción de 5 mg/kg, seguida de otra dosis a los 14 días y de una tercera dosis a los 42 días”. No se hace mención del uso de golimumab como terapia de segunda o tercera línea en los pacientes de esta población.



### ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA

**National Institute for Health and Care Excellence – NICE (2015). Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (TA 329)(5).**

National Institute for Health and Care Excellence – NICE, del Reino Unido, realizó una evaluación de tecnología sanitaria sobre el uso de infliximab, adalimumab y golimumab



para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa a moderada tras fallar al uso de la terapia convencional.



Con respecto a la evidencia presentada para Golimumab, el comité evaluador consideró los estudios PURSUIT-SC, y PURSUIT-M, los cuales fueron el estudio pivotal y de seguimiento de Golimumab, financiados por el laboratorio fabricante Janssen Research & Development. Ambos estudios serán descritos en detalle en la siguiente sección de ensayos clínicos del presente Dictamen. Asimismo, debido a que el grupo evaluador de NICE no encontró ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que compararan adalimumab, golimumab o infliximab directamente entre sí, el grupo evaluador de NICE realizó un meta-análisis en red (network meta-analysis o NWM) incluyendo los ECAs controlados con placebo de cada intervención. Para este NWM, NICE consideró los ECAs que reportaran datos de respuesta clínica y remisión tanto en la fase de inducción como de mantenimiento de la remisión. El comité evaluador de NICE reporta que los datos seleccionados para el análisis principal de interés (pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa y falla a la terapia convencional<sup>3</sup>) fueron de pacientes que no recibieron tratamiento con una terapia biológica anti-TNF. Por lo tanto, para el caso-base del análisis principal se excluyó el estudio ULTRA2 de adalimumab versus placebo, en el que se consideran pacientes naïf<sup>4</sup> así como tratados previamente con otros anti-TNF. También se excluyó el estudio UC-SUCCESS de infliximab debido a diferencias con los otros estudios en la definición de remisión y porque la mayoría de pacientes en este estudio no habían sido tratados con azatioprina, la cual corresponde a una terapia convencional. Asimismo, no se consideró el estudio de Suzuki et al. para el caso-base debido a que la población se centró solo en pacientes japoneses. Posteriormente, el grupo evaluador de NICE realizó tres análisis de sensibilidad; el primero incluyendo a los pacientes del estudio ULTRA2, el segundo análisis incluyó el estudio de Suzuki et al. y el tercer análisis combinó los dos análisis previos.



Tanto para el caso-base como para los análisis de sensibilidad los desenlaces de interés fueron: 1) la inducción de respuesta clínica o remisión a la octava semana; 2) mantenimiento de la respuesta clínica o remisión a las 32 semanas para pacientes que hayan obtenido una respuesta clínica a la octava semana; 3) mantenimiento de la respuesta clínica o remisión a las 32 semanas para pacientes que lograron remisión a la octava semana; 4) mantenimiento de la respuesta clínica o remisión a las 52 semanas para pacientes que obtuvieron respuesta clínica a las 32 semanas; 5) mantenimiento de la respuesta clínica o remisión a las 52 semanas para pacientes que lograron remisión a las 32 semanas.

Así, basado en esta evidencia, el comité evaluador de NICE concluye que a pesar que en los ECAs se observa un efecto estadísticamente significativo en favor de los anti-

<sup>3</sup> La terapia convencional incluye el uso de corticoesteroides, aminosalicilatos, azatioprina o mercaptopurina

<sup>4</sup> Paciente de reciente diagnóstico y sin tratamiento previo



TNF frente a placebo como terapia de inducción, el efecto más grande encontrado para la inducción de respuesta clínica o remisión fue para infliximab frente a placebo (OR -0.92; 95% CI -.127 a -0.56). Sin embargo, las diferencias encontradas para los desenlaces de mantenimiento de la remisión (desenlace a largo plazo) no fueron estadísticamente significativas para ninguna intervención anti-TNF excepto para el caso de adalimumab en un único desenlace de mantenimiento de la remisión. Asimismo, se reportan intervalos de confianza muy amplios alrededor de los efectos estimados, lo cual se interpreta como un cálculo incierto e impreciso de los estimados obtenidos. Finalmente, en los tres análisis de sensibilidad, la intervención con infliximab presentó el mayor efecto en la inducción de respuesta clínica o remisión, lo cual se condice con el caso-base.



El comité de NICE reporta también que, según la opinión de expertos recabada en la práctica clínica, todos los anti-TNFs tienen la misma eficacia clínica para el tratamiento de CU activa moderada a severa y que los pacientes pueden optar por elegir entre estos tratamientos según el método de administración que les brinde mayor comodidad. La incertidumbre de los resultados del NWM, no permitió a los evaluadores de NICE sacar conclusiones acerca de la relativa eficacia de los anti-TNFs (infliximab, adalimumab y golimumab), pero sin embargo tampoco hay evidencia que indique que son diferentes entre sí. Cabe mencionar además que esta evaluación contempló el escenario de uso de un anti-TNF tras la falla a una terapia convencional, más no tras la falla a terapia convencional y además a un anti-TNF como infliximab. Dado que los resultados muestran que de los tres anti-TNFs evaluados, infliximab fue el de mayor eficacia clínica, no es posible saber si se observará una respuesta clínica favorable con cualquiera de las otras dos tecnologías disponibles (adalimumab o golimumab) tras la falla del paciente a infliximab.



#### **Canadian Agency for Drugs and Technology in Health – CADTH (2014). Common Drug Review, Clinical Review Report for Simponi. (6)**

La CADTH tuvo como objetivo realizar una revisión de la tecnología basado en evidencia clínica y farmacoeconómica de documentos publicados y no-publicados, incluyendo manuscritos provistos por los fabricantes, estudios de investigadores independientes y búsquedas sistemáticas de literatura científica, así como opiniones de grupos de pacientes para la toma de decisiones en el sistema de salud canadiense.

El grupo evaluador de la CADTH consideró al igual que NICE, los estudios PURSUIT-SC y PURSUIT-M como única evidencia disponible para la evaluación de golimumab en CU. Los evaluadores de CADTH concluyeron que los resultados del desenlace primario, la respuesta clínica, fueron consistentemente estadísticamente significativos a favor de golimumab versus placebo en ambos estudios PURSUIT-SC y PURSUIT-M. Se observó que la remisión fue estadísticamente significativa pero sólo para la dosis



más alta de golimumab en el estudio de mantenimiento de la remisión, sin embargo, tanto esta como la dosis más baja fueron aprobados por el sistema canadiense. Para los evaluadores de la CADTH, los resultados presentados por ambos estudios sugieren que, se puede obtener una respuesta clínica con la dosis inferior de golimumab, pero no hay evidencia que se alcance una remisión completa. La calidad de vida fue evaluada, sin embargo, los evaluadores criticaron que esta se realizó usando tres instrumentos diferentes en cada estudio (componentes físico y mental de la escala Short-Form Health Survey [SF-36]; el cuestionario de calidad de vida EuroQol [EQ-5D]; y el cuestionario Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [IBDQ]) y los resultados se presentaron de manera combinada. Así, no queda claro en cuál de los dos componentes de la calidad de vida (salud mental o salud global) es que se observa un cambio debido a la intervención con golimumab. Con respecto a la calidad de los estudios, la CADTH consideró que los dos estudios incluidos tenían una muestra demasiado pequeña y una duración demasiado corta para evaluar adecuadamente los resultados principales y clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como lo son la necesidad de colectomía, y desarrollo de eventos adversos poco frecuentes, como malignidades, infecciones oportunistas graves y reacciones inmunológicas graves. No se detectaron diferencias entre golimumab y placebo para ninguno de estos desenlaces. Finalmente, el comité evaluador de la CADTH recalcó que la falta de una comparación directa con otros inhibidores del TNF es una limitación grande en esta revisión para la toma de decisión del uso de golimumab en CU por sobre otra tecnología.

### iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Se presentarán los resultados de tres publicaciones en relación a la información obtenida del ensayo PURSUIT-SC. En primer lugar, la publicación de Sandborn et al., 2014 presenta la descripción general del ensayo pivotal y los primeros resultados obtenidos que conformaron el estudio fase 2, incluyendo la búsqueda de dosis y selección del régimen de inducción de golimumab para la continuación del estudio fase 3. Seguidamente en la misma publicación, se muestran los resultados finales del estudio fase 3 de respuesta, clínica, mantenimiento de la remisión y curación mucosa endoscópica.

En segundo lugar, se describe la publicación PURSUIT-M, del mismo año y autor Sandborn et al., 2014 con los resultados del mantenimiento de la remisión hasta la semana 54 de tratamiento. Finalmente, la publicación de Gibson et al., 2016 fue el estudio de extensión a largo plazo, en el cual se continuó con la intervención de golimumab hasta la semana 104 (2 años). La descripción del diseño, métodos del estudio y sus respectivos resultados se detallan a continuación.



### Estudio PURSUIT-SC. Sandborn et al., 2014 - "Subcutaneous Golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis" (7)

El "Programa de Estudios de Investigación de Colitis Ulcerativa Utilizando un Tratamiento de Investigación Subcutáneo" (PURSUIT-SC por sus siglas en inglés) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, presentado por los investigadores en dos partes. La primera parte que conformó el estudio fase 2, incluyó la búsqueda de dosis y selección del régimen de inducción de golimumab para la continuación del estudio fase 3. En este estudio fase 2, se aleatorizaron 169 pacientes (1:1:1) al grupo placebo o uno de los 3 grupos de intervención activa con golimumab: la dosis de 100-50mg, 200mg-100mg, 400mg-200mg. En el transcurso del estudio se añadieron 122 pacientes. Los pacientes elegibles debían cumplir con un diagnóstico confirmado de CU y actividad de enfermedad moderada a severa según el score de Mayo entre 6 y 12 con puntaje endoscópico mayor o igual a 2. Asimismo, los participantes debían haber tenido una respuesta inadecuada o no tolerar uno o más de las siguientes terapias convencionales de primera línea: aminosalicilatos orales (5-ASA) o corticoesteroides, azatioprina (AZA), y/o 6-mercaptopurina o eran dependientes de corticoesteroides. Aquellos pacientes recibiendo tratamiento con 5-ASA, AZA, metotrexate o 6-mercaptopurina continuaron recibiendo dicho tratamiento concomitantemente durante toda la duración del estudio.



En la segunda parte, el estudio fase 3, la menor dosis de la fase 2 se retiró del estudio por falta de eficacia, y 774 nuevos pacientes fueron aleatorizados en los siguientes tres grupos: 1) golimumab 200mg-100mg, 2) golimumab 400mg-200mg o 3) placebo durante 6 semanas. En ambos grupos de intervención activa se planeó comenzar, en el grupo 1) con la dosis de 200mg en la semana 0 y luego disminuir la dosis a 100mg a la segunda semana y, en el grupo 2) con la dosis de 400mg en la semana 0 y luego disminuir la dosis a 200mg a la segunda semana.

Para la evaluación de actividad de la enfermedad, confirmó el diagnóstico de CU por medio de biopsia y se calcularon puntajes de Mayo a la semana 0 y a la sexta semana. El puntaje de Mayo comprende la suma de cuatro dominios: frecuencia de deposiciones, hemorragia rectal, hallazgos sigmoidoscópicos y evaluación global del médico tratante. Cada dominio tiene un puntaje de rango del 0 al 3, siendo el puntaje más alto el de mayor severidad de la enfermedad. Así, el puntaje total de Mayo comprende una escala del 0 al 12.

El desenlace primario fue la respuesta clínica a la sexta semana definida como una disminución en la puntuación de Mayo en  $\geq 30\%$  y  $\geq 3$  puntos a partir de los valores basales, ya sea con una disminución del recuento de sangrado rectal  $\geq 1$  o un recuento de sangrado rectal de 0 o 1. Los desenlaces secundarios incluyeron remisión clínica, la curación mucosa endoscópica, y el cambio en calidad de vida a partir de los



niveles basales hasta la sexta semana. La remisión clínica se definió como un Mayo score  $\geq 2$ , dado que ninguno de los dominios individuales sea mayor a 1, y que los hallazgos sigmoidoscópicos en mucosa sean 0 o 1. Asimismo, se planeó evaluar calidad de vida (HRQL por sus siglas en inglés) y al inicio del estudio y a la sexta semana usando el cuestionario Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)<sup>5</sup>.



El análisis demográfico y de eficacia se realizó en la población por intención a tratar e incluyó a todos los pacientes independientemente del tratamiento recibido. La población a evaluar para el desenlace primario de eficacia fueron 761 pacientes de los 774 aleatorizados en la fase 3; 13 pacientes fueron excluidos del análisis por falta de compromiso con las normas de buenas prácticas clínicas en el centro de estudio participante. Para el análisis de seguridad se incluyeron los datos de todos los pacientes que hayan recibido al menos una dosis de una intervención incluyendo todos los participantes del estudio fase 2, es decir 1065 pacientes en total.



Para la evaluación de los resultados en los desenlaces de eficacia es importante resaltar que en esta población se observó que aproximadamente el 40% de los participantes tenían enfermedad moderada (Mayo score 3). Se permitió el uso concomitante de medicamentos, siendo la proporción de pacientes con uso concomitante relativamente alta: 81.9% de pacientes continuaron tratamiento con 5-ASA, 42.8% continuaron con corticoesteroides y 32.4% continuaron concomitantemente con AZA, o 6-mercaptopurina y/o metotrexate. Al respecto, los análisis de eficacia se ajustaron según el uso de corticoesteroides más no para el uso de otros medicamentos concomitantes.



#### **Estudio PURSUIT-M. Sandborn et al., 2014. Subcutaneous Golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (8)**

El estudio PURSUIT-M fue el estudio de seguimiento de PURSUIT-SC, en el que todos los pacientes tratados en el PURSUIT-SC (n=1064) fueron elegibles a participar, pero solo aquellos que presentaron una respuesta a golimumab en el desenlace primario de eficacia en PURSUIT-SC fueron aleatorizados (1:1:1) a uno de tres nuevos grupos: golimumab a dosis de 50mg, golimumab 100mg o placebo cada 4 semanas hasta cumplir 1 año de tratamiento. Aquellos pacientes que respondieron a placebo, o aquellos no-respondedores a placebo o golimumab también fueron elegibles, pero no aleatorizados. Los respondedores a placebo, continuaron recibiendo placebo cada 4 semanas, mientras que los no-respondedores continuaron recibiendo golimumab 100mg cada cuatro semanas hasta cumplir los 3 meses con una evaluación a los 4

<sup>5</sup> El cuestionario Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) comprende 32 ítems con respuesta en una escala del 7 (ninguna molestia) al 1 (molestia muy severa). El puntaje total IBDQ tiene un rango de 32 a 224 puntos, siendo los puntajes más altos una indicación de una mejor calidad de vida.

meses. Los desenlaces a evaluar fueron los mismos que en PURSUIT-SC, descritos previamente a excepción de calidad de vida y el cambio promedio en el Mayo score.

A continuación, se resumirán los resultados de ambos estudios PURSUIT-SC y PURSUIT-M de manera combinada, los cuales también son comparables y descritos en detalle en la Tabla N° 3. En general, se observa que tanto en PURSUIT-SC como PURSUIT-M, hay una mayor proporción de pacientes que lograron el objetivo del desenlace primario respuesta clínica en comparación a placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, es importante recordar que este desenlace fue definido por los investigadores como la disminución en la puntuación de Mayo en  $\geq 30\%$  y  $\geq 3$  puntos a partir de los valores basales, ya sea con una disminución del recuento de sangrado rectal  $\geq 1$  o un recuento de sangrado rectal de 0 o 1. Sin embargo al momento de reportar el resultado de este desenlace, no se detalla el cambio en el Mayo score en comparación a los niveles basales de referencia para cada desenlace. Si bien, se reporta un desenlace secundario de cambio del Mayo score (descrito en la Tabla N° 3), no está claro a cuál de los desenlaces hace referencia este cambio. Aun tomando en cuenta este cambio promedio de Mayo score, es de notar que el cambio es pequeño tomando en cuenta el rango de la escala (mayo score 0-12 puntos), por lo que el efecto del tratamiento no se vería reflejado de manera considerable desde la perspectiva del paciente. La respuesta clínica descrita en proporciones de respondedores que alcanzaron el objetivo primario, carece de significado al no conocer específicamente el cambio en el Mayo score por el cual el desenlace fue definido. El caso es el mismo para los desenlaces de remisión clínica (definido también por Mayo score), la curación mucosa endoscópica (definida por el puntaje en uno de los dominios del Mayo score) y la escala de calidad de vida SF-36 (definida por el cambio en IBDQ) en las cuales tampoco se reportaron los cambios de puntajes al término de las 6 semanas.

### **Estudio de extensión a largo plazo. Gibson et al., 2016. Maintenance of Efficacy and Continuing Safety of Golimumab for Active Ulcerative Colitis: PURSUIT-SC Maintenance Study Extension Through 1 Year. (9)**

Seguidamente, también se incluyó en esta revisión, la evaluación del estudio de extensión a largo plazo de Gibson et al 2016. Este estudio fue realizado por los mismos investigadores de PURSUIT-SC y PURSUIT-M, en el cual se continuó con la intervención de golimumab en aquellos pacientes que completaran ambos estudios PURSUIT hasta la semana 54 y que podrían beneficiarse de la continuación del tratamiento bajo criterio de los investigadores. En esta extensión a largo plazo, aquellos pacientes pertenecientes al grupo placebo fueron excluidos del seguimiento y solo los pacientes de ambos grupos golimumab 50mg y 100mg continuaron recibiendo golimumab cada 4 semanas en un esquema de etiqueta abierta. Con respecto a los resultados de eficacia de este estudio, es de notar que a largo plazo (después de 3





años de tratamiento) la magnitud del efecto del desenlace primario es casi la misma que al inicio del primer estudio. Se reportan los niveles basales de Mayo score con los cuales los pacientes continúan el tratamiento con golimumab al término del PURSUIT-M ( $2.3 \pm 2.05$ ). Sin embargo, en este estudio de extensión no es posible comparar ni evaluar si la evolución del tratamiento continuó debido a que, ya no se cuenta con un comparador y se empleó una escala de medición diferente para el desenlace primario: el physician's global assesment (PGA) a la semana 56 y 104. Los resultados reportados del desenlace primario por intención a tratar indican un 56.4% de pacientes que mantuvieron un PGA entre 0 y 1 (actividad de la enfermedad baja o no-presente, y también un 80.5% de pacientes con PGA=0. Las categorías no son mutuamente excluyentes, lo cual dificulta la interpretación de los resultados. Asimismo, no se reportaron los cambios en los valores del Mayo score a partir de los niveles basales, sino únicamente la proporción de pacientes que lograron una respuesta PGA 0/1 y PGA 0, a pesar que el desenlace fue definido con la escala mencionada. A este desenlace se le suma calidad de vida medido por el IBDQ. En conclusión, no se evaluaron los mismos desenlaces que en los dos estudios anteriores, por lo que se desconoce el efecto de golimumab a largo plazo en curación mucosa endoscópica y remisión clínica. Se añadió además la evaluación de la durabilidad de respuesta en el tiempo (usando un estimado de Kaplan-Meier) para dos dosis diferentes de 50mg y 100mg, sin embargo, para los desenlaces anteriores no se reportan los resultados por cada dosis, con lo cual no queda claro a que dosis pertenecen los otros resultados reportados.



Es además importante mencionar que la proporción de pacientes con uso concomitante de otros medicamentos para el tratamiento de CU es relativamente alta: 81.9% de pacientes continuaron tratamiento con 5-ASA, 42.8% continuaron con corticoesteroides y 32.4% continuaron concomitantemente con AZA, o 6-mercaptopurina y/o metotrexate. Sin embargo, tanto en PURSUIT-SC como en PURSUIT-M, solo se ajustó el análisis estadístico para el uso de corticoesteroides más no para los otros medicamentos concomitantes, sobretudo el uso de 5-ASA que tuvo la proporción más alta de pacientes usuarios.



Finalmente, con respecto a los resultados de seguridad (no descritos en la Tabla N° 3), la incidencia de eventos adversos fue del 73% en cada uno de los grupos de golimumab 50 mg y 100 mg y 66% en el grupo placebo en PURSUIT-M. La incidencia de eventos adversos fue similar entre los grupos golimumab 200-100 mg (38%), golimumab 400-200 mg (39%) y placebo (38%) en PURSUIT-SC. Los eventos adversos más comunes en ambos estudios fueron nasofaringitis y cefalea. La CU fue el evento adverso más frecuente y la incidencia de infección fue similar entre los grupos en PURSUIT-SC (12% en cada grupo), pero fue mayor en cada uno de los grupos tratados con golimumab (39% en cada uno) versus el grupo placebo (28%) en PURSUIT-M. El desarrollo de neoplasias en forma secundaria fue poco común, y sin mostrar diferencias en la incidencia entre los grupos. Los eventos adversos graves

fueron experimentados por el 3% de los pacientes tratados con golimumab en cada grupo y el 6% de los pacientes tratados con placebo en PURSUIT-SC. En PURSUIT-M, 8% de los pacientes en GOLIMUMAB 50 y en los grupos placebo experimentaron un evento adverso grave y 14% de los pacientes en GOLIMUMAB 100. Pocos pacientes se retiraron debido a un evento adverso en PURSUIT-SC, con tasas similares entre los grupos; mientras que en PURSUIT-M 8% de los pacientes tratados con golimumab en cada grupo se retiraron debido a un evento adverso frente al 11% de los pacientes tratados con placebo.

**Tabla N° 3-** Resumen de resultados de eficacia del estudio fase 3 PURSUIT-SC, PURSUIT-M y de extensión a largo plazo

Tiempo de evaluación	Niveles basales	Desenlace Primario						Desenlaces Secundarios									
		Respuesta Clínica			Remisión Clínica			Curación mucosa endoscópica			Cambio promedio IBDQ			Cambio mayo score			
		Mayo Score basal	Placebo (n=251)	GOLI 200/100mg (n=253)	GOLI 400/200mg (n=257)	Placebo (n=251)	GOLI 200/100mg (n=253)	GOLI 400/200mg (n=257)	Placebo (n=251)	GOLI 200/100mg (n=253)	GOLI 400/200mg (n=257)	Placebo (n=251)	GOLI 200/100mg (n=253)	GOLI 400/200mg (n=257)	Placebo (n=251)	GOLI 200/100mg (n=253)	GOLI 400/200mg (n=257)
PURSUIT-SC Sem 6 (1,5 meses)		8.6 ± 1.55 <sup>6</sup>	76 (30.3%)	129 <sup>7</sup> (51.0%)	141 <sup>8</sup> (54.9%)	16/251 (6.4%)	45 <sup>8</sup> (17.8%)	46 <sup>8</sup> (17.9%)	72/251 (28.7%)	107 <sup>8</sup> (42.3%)	116 <sup>8</sup> (45.1%)	14.8 ± 31.25	27.0 ± 33.72 <sup>6</sup>	26.9 ± 34.28 <sup>6</sup>	-1.6 ± 2.53	-3.1 ± 2.90 <sup>6</sup>	-3.1 ± 2.95 <sup>6</sup>
	Mayo Score basal	Placebo (n=154)	GOLI 50mg (n=151)	GOLI 100mg (n=151)	Placebo (n=154)	GOLI 50mg (n=151)	GOLI 100mg (n=151)	Placebo (n=154)	GOLI 50mg (n=151)	GOLI 100mg (n=151)	Placebo (n=154)	GOLI 50mg (n=151)	GOLI 100mg (n=151)	Placebo (n=154)	GOLI 50mg (n=151)	GOLI 100mg (n=151)	
Estudios de Mantenimiento Sem 54 (1 año)		8.3 ± 1.36	31.2%	49.7%	47.0%	15.6%	23.2% <sup>9</sup>	27.8% <sup>8</sup>	26.6%	41.7%	42.4% <sup>10</sup>	No se evaluó			No se evaluó		
	Mayo Score basal	GOLI respondedores <sup>11</sup>										IBDQ basal		IBDQ promedio			
Sem 104 (2 años)		2.3 ± 2.05	56.4% <sup>12</sup> PGA = 0/1 80.5% PGA = 0			No aplica			No se evaluó			131.2 ± 33.50		177.0 ± 38.80		No se evaluó	
	Mayo Score basal																

<sup>6</sup> Mayo score promedio en el total de pacientes aleatorizados. No se encontraron diferencias en el Mayo score entre los tres grupos de comparación.

<sup>7</sup> P<0.0001 versus placebo.

<sup>8</sup> P = 0.0014

<sup>9</sup> Diferencia no estadísticamente significativa p=0.122. Sin embargo, la dosis de 100mg si fue estadísticamente significativa con un valor p =0.004.

<sup>10</sup> P=0.002 para la dosis de 100mg y p=0.011 para la dosis de 50mg

<sup>11</sup> El desenlace primario fue el mantenimiento de la respuesta clínica después de la semana 56 en el PURSUIT-M

<sup>12</sup> El análisis de eficacia por intención a tratar incluyó a los pacientes aleatorizados a golimumab al final del estudio de mantenimiento y que continuaron recibiendo golimumab en este estudio de extensión.

## V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria expone la evidencia científica encontrada a la fecha (enero 2016) acerca de la eficacia y seguridad de golimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada o severa, refractaria al tratamiento convencional y biológico con infliximab.

En la actualidad, el Petitorio Farmacológico cuenta con los FARMEs tradicionales de primera línea como metotrexate, sulfalazina, leflunomida y ciclosporina, para el tratamiento de esta condición. Golimumab es un inhibidor anti-TNF al igual que sus similares infliximab y adalimumab (no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud) son alternativas disponibles en el mercado peruano en caso fracase a las primeras líneas de tratamiento con las terapias convencionales mencionadas anteriormente.

Se han encontrado revisiones narrativas, en cuyas referencias se consideran pequeños estudios observacionales con pacientes previamente tratados con infliximab y falla terapéutica a este tratamiento, sin embargo, estas series de casos sugieren el uso de otros anti-TNFs como respuesta a este tipo de pacientes tras fallar a infliximab, más no golimumab. La única evidencia referenciada por las GPC más actuales para el manejo de CU refractario y considerada para el presente Dictamen, es evidencia indirecta para nuestra pregunta PICO, ya que, a la fecha no se han encontrado estudios de tipo ensayo clínico que evalúen directamente el uso de este medicamento en la población específica estipulada en la pregunta PICO de interés.

Así, se encontró que existe una guía de práctica clínica de NICE 2011 para el tratamiento de colitis ulcerativa y 2 evaluaciones de tecnología sanitaria (NICE 2015 y CADTH 2014) que evaluaron el uso de infliximab, adalimumab y golimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa a moderada tras fallar al uso de la terapia convencional. La ETS de NICE 2015 evaluó la evidencia provista por el ECA fase III PURSUIT-SC y PURSUIT-M, además de realizar un meta-análisis de comparaciones indirectas entre GOL y sus similares infliximab y adalimumab, concluyendo que a pesar que en los dos estudios se observa un efecto estadísticamente significativo a favor de los anti-TNF frente a placebo como terapia de inducción, el efecto más grande encontrado para la inducción de respuesta clínica o remisión fue para infliximab frente a placebo. Sin embargo, las diferencias encontradas para los desenlaces de mantenimiento de la remisión (desenlace a largo plazo) no fueron estadísticamente significativas para ninguna intervención anti-TNF excepto para el caso de adalimumab en un único desenlace de mantenimiento de la remisión. La ETS no recomienda a golimumab en preferencia a ninguna de las otras dos tecnologías anti-TNF, ni como siguiente línea de tratamiento tras fallar a la terapia que mostró mayor eficacia de los tres anti-TNF evaluados (infliximab) en el análisis de comparación indirecta.



Adicionalmente la ETS de CADTH del 2014 consideró al igual que NICE, los estudios PURSUIT-SC y PURSUIT-M como única evidencia disponible para la evaluación de golimumab en CU. Ellos concluyeron que los resultados presentados por ambos estudios sugieren que se puede obtener una respuesta clínica con la dosis inferior de golimumab, pero no hay evidencia que se alcance una remisión completa. Además, se resalta que existen otros desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente que no fueron evaluados como lo son la necesidad de colectomía, y desarrollo de eventos adversos poco frecuentes, como malignidades, infecciones oportunistas graves y reacciones inmunológicas graves. La ETS no recomienda a golimumab en preferencia a ninguna de las otras dos tecnologías similares (adalimumab e infliximab) indicadas para el tratamiento de colitis ulcerativa.

Se evaluaron así, los estudios PURSUIT-SC, PURSUIT-M y de extensión a largo plazo individualmente, concluyendo que los resultados favorables encontrados para los objetivos primarios y secundarios reportados en proporciones de respondedores que alcanzaron el objetivo, carecen de significado al no conocer específicamente el cambio en el Mayo score por el cual estos mismos desenlaces fueron definidos. Asimismo, para el estudio de extensión, no es posible evaluar si la evolución del tratamiento continuó debido a que se empleó una escala de medición diferente para el desenlace primario. No se evaluaron los mismos desenlaces que en los dos estudios anteriores, por lo que se desconoce el efecto de golimumab a largo plazo (2 años), para los desenlaces respuesta, clínica, mantenimiento de la remisión y curación mucosa endoscópica. Seguidamente, tanto en PURSUIT-SC como en PURSUIT-M, no se ajustó el análisis estadístico para el uso concomitante de 5-ASA, el cual que tuvo la proporción más alta de pacientes usuarios (81.9%).

Así, no queda claro el beneficio de golimumab en comparación con placebo o sus similares anti-TNF. No se dispone de evidencia suficiente para establecer que golimumab es superior a placebo, u otros anti-TNFs, sobre todo tras la falla terapéutica a uno de ellos (infliximab) según los criterios de la pregunta PICO, el cual comparte el mismo mecanismo de acción



## VI. CONCLUSIONES



- La presente evaluación de tecnología sanitaria expone la evidencia científica encontrada a la fecha (enero 2016) acerca de la eficacia y seguridad de golimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada o severa, refractaria al tratamiento convencional y biológico con infliximab.



- Se han encontrado series de casos que sugieren el uso de otros anti-TNFs como respuesta tras fallar al tratamiento con infliximab, más no golimumab. La única evidencia referenciada por las GPC más actuales para el manejo de CU refractario, es evidencia indirecta para nuestra pregunta PICO, ya que, a la fecha no se han encontrado estudios de tipo ensayo clínico que evalúen directamente el uso de este medicamento en la población específica estipulada en la pregunta PICO de interés.



- La ETS de NICE 2015 consideró los estudios de PURSUIT-SC y PURSUIT-M como única evidencia disponible para la evaluación de golimumab en CU refractaria. No recomienda a golimumab en preferencia a ninguna de las otras dos tecnologías anti-TNF, ni como siguiente línea de tratamiento tras fallar a la terapia que mostró mayor eficacia de los tres anti-TNF evaluados (infliximab) en el análisis de comparación indirecta.



- Asimismo, la ETS de la CADTH 2016 no recomienda a golimumab en preferencia a ninguna de las otras dos tecnologías similares (adalimumab e infliximab) indicadas para el tratamiento de colitis ulcerativa.
- Los resultados de los estudios PURSUIT-SC, PURSUIT-M y de extensión a largo plazo son evidencia indirecta para responder la pregunta PICO de interés. Los resultados para los objetivos primarios y secundarios son reportados carecen de significado al no conocer específicamente el cambio en el Mayo score por el cual los desenlaces fueron definidos. Asimismo, para el estudio de extensión, no es posible evaluar si la evolución del tratamiento continuó debido a que se empleó una escala de medición diferente para el desenlace primario. Tampoco se evaluaron los mismos desenlaces que en los dos estudios anteriores, por lo que se desconoce el efecto de golimumab a largo plazo (2 años), para los desenlaces respuesta, clínica, mantenimiento de la remisión y curación mucosa endoscópica. Seguidamente, no se ajustó el análisis estadístico para el uso concomitante de 5-ASA, el cual que tuvo la proporción más alta de pacientes usuarios (81.9%).
- No queda claro el beneficio de golimumab en comparación con placebo o sus similares anti-TNF. No se dispone de evidencia suficiente para establecer que golimumab es superior a placebo, u otros anti-TNFs, sobre todo tras la falla

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 008-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE GOLIMUMAB EN PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA MODERADA A SEVERA, REFRACTARIA A  
TRATAMIENTO CONVENCIONAL Y BIOLÓGICO CON INFILIXIMAB

terapéutica a uno de ellos (infiximab) según los criterios de la pregunta PICO, el cual comparte el mismo mecanismo de acción.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de golimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada o severa, refractaria al tratamiento convencional y biológico con infiximab.



## VII. RECOMENDACIONES



Existen disponibles en el mercado peruano, otras opciones terapéuticas para los pacientes con colitis ulcerativa refractaria al uso de infliximab. Los médicos especialistas, de identificar alguna de aquellas alternativas pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI bajo el contexto de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Se recomienda actualizar este dictamen preliminar de encontrarse evidencia directa en relación al uso de golimumab en comparación a una alternativa terapéutica disponible dentro del sistema de EsSalud o de encontrarse evidencia en referencia a calidad de vida y eventos adversos con bajo riesgo de sesgo.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute for Health and Care Excellence. Ulcerative colitis: management. 2013, cg166.
2. Dignass, Axel, y otros. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Chron's and Colitis*. 2012, Vol. 6, págs. 965-990.
3. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Dictamen N° 017-SEDPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Eficacia y seguridad de supositorios de mesalazina en pacientes adultos con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases agudas y del mantenimiento de la remisión. [En línea] 17 de Marzo de 2016. [Citado el: 20 de Enero de 2017.] [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen\\_017\\_Mesalazina\\_proctitis\\_proctosigmoiditis\\_ulcerativa.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen_017_Mesalazina_proctitis_proctosigmoiditis_ulcerativa.pdf).
4. National Institute for Health and Care Excellence . Ulcerative colitis: management. [En línea] Junio de 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG166>.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Infiliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy . 2015, pág. TA 329.
6. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. Common Drug Review, Clinical Review Report for Simponi. 2014.
7. Sandborn, William, y otros. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014, Vol. 146, págs. 85-95.
8. Sandborn, William J, y otros. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients with Moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014, Vol. 146, págs. 96-109.
9. Gibson, Peter R, y otros. Maintenance of Efficacy and Continuing Safety of Golimumab for Active Ulcerative Colitis: PURSUIT-SC Maintenance Study Extension Through 1 year. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2016, Vol. 7, 168.

