

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

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Colitis Ulcerosa

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

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

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Colitis Ulcerosa. Santiago, MINSAL 2018.

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

Fecha 2ª Edición: 2018

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN.....	6
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA.....	6
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS.....	6
5. RESUMEN EJECUTIVO	7
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	9
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES	10
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	11
Adalimumab	11
Azatioprina	11
Golimumab	12
Infliximab	13
Mesalazina.....	13
Lansoprazol.....	14
Omeprazol	14
Sulfasalazina	15
Colestiramina.....	16
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	17
10. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS.....	18
10.A. Efectividad de los tratamientos.....	18
10.B Seguridad de los tratamientos	26
11. ANÁLISIS ECONÓMICO	37
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	37
Métodos	37
Modelo	37
Resultados	40
Análisis de sensibilidad probabilístico	41
Discusión.....	42
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria	43
Acuerdos de riesgo compartido	43
Precio Máximo Industrial	43
Costo por paciente	44

Impacto Presupuestario	45
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES.....	47
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES	51
Repercusiones éticas	51
Consideraciones sociales	51
Repercusiones jurídicas	51
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN.....	54
15. CONCLUSIÓN.....	55
16. REFERENCIAS.....	56

COLITIS ULCEROSA

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al 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. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN

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

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Colitis Ulcerosa.

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

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

5. RESUMEN EJECUTIVO

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

Eficacia de los tratamientos

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

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

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

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

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

Análisis Económico

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

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

El impacto presupuestario calculado para el primer año de tratamiento fue de MM\$900 para adalimumab, MM\$931 para golimumab y \$MM1.173 para infliximab.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Adalimumab y Golimumab.

Tienen una recomendación alta. Se cuenta con oferta de Red tanto pública, privada y FFAA, sin embargo, debe considerarse las brechas de especialidad requerida y cierta limitación en el acceso a exámenes diagnósticos y almacenamiento de fármacos refrigerados, se requiere de cierta coordinación en su implementación.

Infliximab

Tiene una recomendación media alta. Se cuenta con oferta de Red tanto pública, privada y FFAA, sin embargo, debe considerarse las brechas de especialidad requerida y cierta limitación en el acceso a exámenes diagnósticos y almacenamiento de fármacos refrigerados. Para la brecha de preparaciones oncológicas, se deberá considerar la compra de servicios y donde no se disponga de unidades ambulatorias de administración, deberá optimizarse el uso de camas cuando se requiera.

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

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

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

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

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

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

La incidencia anual se ha estimado en EEUU en un rango entre 2,2 a 19,2 casos por 100.000 personas, la cual se ha incrementado en los últimos años (7,8). Por otro lado, se ha estimado que en Europa la incidencia se movería en un rango entre 3,8 a 13 casos por 100.000 personas (9). En Chile no existen suficientes estudios con un número significativo de pacientes que describan las características epidemiológicas de esta enfermedad.

Diagnóstico e identificación de subgrupos

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

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

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

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

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

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

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

Adalimumab

Registro e Indicación

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

Indicación: tratamiento de colitis ulcerosa (CU) moderada a severamente activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Presentaciones

Solución inyectable 40mg/0,4 ml y 40 mg/0,8 mL (B-2666/17, B-2290/13, B-2416/14, B-1765/13).

Laboratorio

Humira® de Abbvie.

Posología

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

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

Azatioprina

Registro e Indicación

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

Indicación: se indica en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de grado moderado a severo (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) en los pacientes que requieren la administración de una terapia con corticosteroides, en aquellos incapaces de

tolerar alguna terapia con corticosteroides o en los pacientes cuya enfermedad sea resistente a otra terapia estándar de primera línea.

Presentaciones

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

Laboratorio

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

Posología

La Sociedad Americana de Gastroenterología recomienda el uso de 1,5 a 2,5 mg/Kg al día (13).

Golimumab

Registro e Indicación

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

Indicación: está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.

Presentaciones

Solución concentrada para perfusión 50 mg/ 4mL (B-2414/14) Jeringa prellenada solución inyectable 100mg/mL (B-2495/15).

Pluma prellenada autoinyector solución inyectable 100mg/mL (B-2460/15) Solución inyectable 50mg/0,5 mL jeringa prellenada y pluma (B-2197/16).

Laboratorio

Simponi® de Johnson & Johnson.

Posología

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

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

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

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

Infliximab

Registro e Indicación

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

Indicaciones: está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Presentaciones

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

Laboratorio

Remicade® de Johnson & Johnson.

Posología

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

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

Mesalazina

Registro e Indicación

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

Indicación: inducción de remisión y tratamiento de pacientes con colitis ulcerativa leve o moderada.

Presentaciones

Comprimidos con recubrimiento entérico 250, 400, 500 mg Enema 1 y 4g.

Supositorios 500 y 1000 mg.

Supositorios de liberación prolongada 1g Comprimidos de liberación prolongada 500 mg.

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

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

Laboratorio

Asacol® de Encipharm Mecolzine® de Faes Farma Mesalazina de Pharmamerica Mesax® de Andrómaco Pentasa® de Ferring.

Salofalk® de Biotoscana Farma.

Posología

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

En caso de remisión 1,6 gr por día, dividido entre 2 a 4 veces al día.

Lansoprazol

Registro e Indicación

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

Presentaciones

Cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico 15 y 30 mg Cápsulas con gránulos recubiertos de liberación retardada 15 y 30 mg Liofilizado para solución inyectable 30 mg.

Comprimidos de disolución bucal con microgránulos con recubrimiento entérico 15 y 30 mg Sobres con polvo con gránulos con recubrimiento entérico para suspensión oral 30 mg.

Laboratorio

Efectiacid® de Garden House Gastride® de Laboratorio Chile Langastrol® de Medipharm Lansoprazol de Garden House Lansoprazol de Synthon.

Lansoprazol de Bestpharma Lansoprazol de Mintlab Lansoprazol de Opko Lansoprazol de Seven Pharma.

Lansoprazol de Laboratorios Chile Lansoprazol de Saval.

Lanzopral® de Pharma Investi Monolitum® de Faes Farma Chile Ogasto® de Abbot.

Unimet® de Pasteur.

Posología

El tratamiento no cuenta con indicación para colitis ulcerosa.

Omeprazol

Registro e Indicación

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

Presentaciones

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

Laboratorio

Imaroz® de Opko.

Inomsec® de Química industrial y comercial Salimax.

Klomeprax® de Bamberg.

Lomex® de Saval Losec® de Astrazeneca Losec Mups® de Merck.

Omeprazol de Andrómaco.

Omeprazol de Mintlab.

Omeprazol de By B farmacéutica.

Omeprazol de Synthon Omeprazol de Opko.

Omeprazol de Hospifarma.

Omeprazol de Ascend.

Omeprazol de Laboratorio Chile.

Omeprazol de Seven Pharma Omeprazol de Eurofarma.

Omeprazol de Unorifar Omeprazol de Biosano.

Omeprazol de Inversiones Asia.

Omeprazol de Inversiones Pharmavisan.

Omeprazol de Labvitalis.

Omeprazol de Indopharma.

Pentren® de Pisa farmacéutica.

Ulcizole® de Eurofarma.

Zatrol® de Andrómaco.

Zomepral® de Laboratorio Chile.

Posología

El tratamiento no cuenta con indicación para colitis ulcerosa.

Sulfasalazina

Registro e Indicación

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

Indicación: tratamiento sistémico de las enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).

Presentaciones

Comprimidos sin y con recubrimiento entérico de 500 mg.

Laboratorio

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

Sulfasalazina de Pharmamerica.

Posología

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

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

Colestiramina

Registro e Indicación

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

Presentaciones

Polvo para suspensión oral 4g/dosis.

Laboratorio

Resincolestiramina® (Bestpharma).

Posología

El tratamiento no cuenta con indicación para colitis ulcerosa.

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo N° 6 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. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N° 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6° de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N° 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N° 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.A. Efectividad de los tratamientos

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

Resultados de la búsqueda de evidencia

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

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

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

Resumen de resultados

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

ADALIMUMAB

En pacientes colitis ulcerosa ¿Se debe usar adalimumab en comparación a no usar?

Población: Personas con colitis ulcerosa

Intervención: Adalimumab

Comparación: Sin adalimumab

Desenlaces: respuesta clínica a las 8 y 52 semanas, remisión clínica a las 8 y 52 semanas, recuperación de la mucosa a las 8 y 52 semanas, evaluación de calidad de vida por IBDQ a las 8 y 52 semanas.

Se identificaron 4 ensayos aleatorizados que evaluaban los efectos de usar adalimumab en comparación a placebo en personas con colitis ulcerosa. De acuerdo a esta evidencia el tratamiento con adalimumab probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que presenta respuesta clínica a las 8 semanas y a las 52 semanas, no generaría un efecto sobre la remisión a las 8 semanas de tratamiento, podría aumentar en una pequeña proporción el número de pacientes que presentan remisión clínica a las 52 semanas, aumenta ligeramente el número de pacientes que cicatrizan su mucosa a las 8 semanas y a las 52 semanas, aumenta ligeramente el número de pacientes que incrementan su score IBDQ (calidad de vida) en más de 12 punto a las 8 semanas y a las 52 semanas. Ver Tabla 2 para resumen de evidencia de adalimumab en pacientes con colitis ulcerosa.

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

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Adalimumab	Con Adalimumab	Diferencia		
Respuesta clínica a las 8 semanas	RR 1,36 (1.18 a 1.58) Nº de participantes: 940 (3 ECAs)	37,5%	51,0%	13,5% Más (6,7 más a 21,8 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	El tratamiento con adalimumab probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que presenta respuesta clínica a las 8 semanas.
Respuesta clínica a las 52 semanas	RR 1,70 (1.34 a 2.16) Nº de participantes: 953 (3 ECAs)	18,0%	30,7%	12,6% Más (6,1 más a 20,9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	El tratamiento con adalimumab probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que presenta respuesta clínica a las 52 semanas.
Remisión clínica a las 8 semanas	RR 1,60 (0,98 a 2,62) Nº de participantes: 940 (3 ECAs)	7,4%	11,9%	4,4% más (0,1 menos a 12 más)	⊕⊕○○ BAJA a,b	El tratamiento con adalimumab no generaría un efecto sobre la remisión a las 8 semanas de tratamiento.
Remisión clínica a las 52 semanas	RR 2,29 (1,36 a 3,87) Nº de participantes: 842 (3 ECAs)	13,5%	30,8%	17,4% Más (4,8 más a 38,7 más)	⊕⊕○○ BAJA a,b	El tratamiento con Adalimumab podría aumentar en una pequeña proporción el número de pacientes que presentan remisión clínica a las 52 semanas.
Curación de la mucosa a las 8 semanas	RR 1,26 (1,08 a 1,49) Nº de participantes: 940 (3 ECAs)	34,1%	43,0%	8,9% más (2,7 más a 16,7 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tratamiento con adalimumab aumenta ligeramente el número de pacientes que cicatrizan su mucosa a las 8 semanas.
Curación de la mucosa a las 52 semanas	RR 1,72 (1,32 a 2,24) Nº de participantes: 953 (3 ECAs)	15,5%	26,7%	11,2% Más (5 más a 19,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	El tratamiento con adalimumab probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que cicatrizan su mucosa a las 52 semanas.

Respuesta IBDQ a las 8 semanas (+ de 16 puntos de incremento en el score)*	RR 1,23 (1,05 a 1,44) Nº de participantes: 680 (2 ECAs)	43,9%	53,9%	10,1% Más (2,2 más a 19,3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tratamiento con adalimumab aumenta ligeramente el número de pacientes que incrementan su score IBDQ (calidad de vida) en más de 12 puntos, a las 8 semanas.
Respuestas IBDQ a las 52 semanas (+ de 16 puntos de incremento en el score)*	RR 1,71 (1,27 a 2,32) Nº de participantes: 767 (2 ECAs)	15,2%	26,0%	10,8% Más (4,1 más a 20,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADOb	El tratamiento con adalimumab probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que incrementan su score IBDQ (calidad de vida) en más de 12 puntos, a las 52 semanas.
<p><i>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo sin adalimumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos.</i></p> <p><i>*La escala de calidad de vida Inflammatory Bowel Diseases Questionnaire (IBDQ) tiene un rango de valores entre 0 a 100.</i></p> <p><i>CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica</i></p> <p><i>a. Se observa heterogeneidad en el meta-análisis (inconsistencia)</i></p> <p><i>b. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)</i></p>						

GOLIMUMAB

En pacientes colitis ulcerosa ¿Se debe usar golimumab en comparación a no usar?

Población: Personas con colitis ulcerosa

Intervención: usar golimumab

Comparación: no usar golimumab

Desenlaces: respuesta clínica a las 6 y 54 semanas, remisión clínica a las 6 y 54 semanas, curación de la mucosa a las 6 semanas, evaluación de calidad de vida por IBDQ a las 6 semanas.

Se identificaron 2 ensayos aleatorizados que evaluaban los efectos de usar golimumab en comparación a placebo en personas con colitis ulcerosa. De acuerdo a esta evidencia el tratamiento con golimumab probablemente aumenta el número de pacientes que responden clínicamente a las 6 semanas, podría aumentar ligeramente el número de pacientes que presentan respuesta clínica a las 54 semanas, probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que remite a las 6 semanas, podría aumentar ligeramente el número de pacientes que presentan remisión clínica a las 54 semanas, probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que cicatrizan su mucosa a las 6 semanas y probablemente no genera diferencias en la calidad de vida, según escala IBDQ. Ver Tabla 3 para resumen de evidencia de golimumab en pacientes con colitis ulcerosa.

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

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Golimumab	Con Golimumab	Diferencia		
Respuesta clínica a las 6 semanas	RR 1,68 (1,35 a 2,11) Nº de participantes: 504 (1 ECA)	30,3%	50,9%	20,6% Más (10,6 más a 33,6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADOa	El tratamiento con golimumab probablemente aumenta el número de pacientes que responden clínicamente las 6 semanas.
Respuesta clínica a las 54 semanas	RR 1,55 (1,19 a 2,02) Nº de participantes: 456 (1 ECA)	31,2%	48,3%	17,1% Más (5,9 más a 31,8 más)	⊕⊕○○ BAJA a,b	El tratamiento con golimumab podría aumentar ligeramente el número de pacientes que presentan respuesta clínica a las 54 semanas
Remisión clínica a las 6 semanas	RR 2,79 (1,62 a 4,80) Nº de participantes: 504 (1 ECA)	6,4%	17,8%	11,4% Más (4 más a 24,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADOa	El tratamiento con golimumab probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que remite a las 6 semanas.
Remisión clínica a las 54 semanas	RR 1,51 (1,08 a 2,12) Nº de participantes: 456 (1 ECA)	22,1%	33,3%	11,3% Más (1,8 más a 24,7 más)	⊕⊕○○ BAJA a,b	El tratamiento con golimumab podría aumentar ligeramente el número de pacientes que presentan remisión clínica a las 54 semanas.
Recuperación de mucosa a las 6 semanas	RR 1,51 (1,19 a 1,92) Nº de participantes: 513 (1 ECA)	28,5%	43,1%	14,5% Más (5,4 más a 26,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADOa	El tratamiento con golimumab probablemente aumenta ligeramente el número de pacientes que cicatrizan su mucosa a las 6 semanas.
Calidad de vida cuestionario IBDQ a las 6 semanas*	NA Nº de participantes: 504 (1 ECA)	14,8 pts	27 pts	MD 12,2 pts más alto (555 menor a 580 más alto)	⊕⊕⊕○ MODERADOa	El tratamiento con golimumab probablemente no genera diferencias en la calidad de vida (cuestionario IBDQ).

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

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

*CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica
a. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)*

b. Sin claridad si se realizaron análisis con "intention to treat" (riesgo de sesgo).

INFLIXIMAB

En pacientes colitis ulcerosa ¿Se debe usar infliximab en comparación a no usar?

Población: Personas con colitis ulcerosa

Intervención: infliximab

Comparación: sin infliximab

Desenlaces: respuesta clínica a las 8 y 54 semanas, remisión clínica a las 6-8 y 54 semanas, remisión endoscópica a las 6-8 semanas, curación de mucosa a las 54 semanas, tasa de colectomía a las 54 semanas y a los 3 años, evaluación de calidad de vida por IBDQ a las 6 semanas.

Se identificaron 5 ensayos aleatorizados que evaluaban los efectos de usar infliximab en comparación a placebo en personas con colitis ulcerosa. De acuerdo a esta evidencia el tratamiento con infliximab aumenta el número de pacientes que presentan respuesta clínica a las 8 semanas, aumentaría el número de pacientes que presentan respuesta clínica a las 54 semanas, podría aumentar ligeramente el número de pacientes que remiten clínicamente a las 54 semanas, probablemente aumenta el número de pacientes que cicatrizan la mucosa a las 54 semanas, reduce ligeramente el número de pacientes que reciben colectomía a las 54 semanas. Por otra parte, es incierto si el tratamiento con infliximab aumenta el número de pacientes que remiten a las 6-8 semanas de tratamiento porque la certeza de la evidencia es muy baja, aumenta el número de pacientes que presentan remisión endoscópica a las 6-8 semanas de tratamiento porque la certeza de la evidencia es muy baja, y modifica la calidad de vida a las 6 semanas según escala IBDQ porque la certeza de la evidencia es muy baja. Ver Tabla 4 para resumen de evidencia de infliximab en pacientes con colitis ulcerosa.

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

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Infliximab	Con Infliximab	Diferencia		
Respuesta clínica a la semana 8	RR 2,00 (1,64 a 2,44) Nº de participantes: 486 (2 ECAs)	33,2%	66,4%	33,2% Más (21,2 más a 47,8 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tratamiento con infliximab aumenta el número de pacientes que presentan respuesta clínica a las 8 semanas.
Respuesta clínica a la semana 54	RR 2,29 (1,52 a 3,45) Nº de participantes: 242 (1 ECA)	19,8%	45,4%	25,6% Más (10,3 más a 48,6 más)	⊕⊕○○ BAJA c,d	El tratamiento con infliximab aumentaría el número de pacientes que presentan respuesta clínica a las 54 semanas.
Remisión clínica a las 6-8 semanas	RR 2,76 (1,29 a 5,90) Nº de participantes : 529 (3 ECAs)	11,7%	32,4%	20,7% Más (3,4 más a 57,5 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Es incierto si el tratamiento con Infliximab aumenta el número de pacientes que remiten a las 6- 8 semanas de tratamiento, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Remisión clínica 54 semanas	RR 2,10 (1,31 a 3,36) Nº de participantes : 242 (1 ECA)	16,5%	34,7%	18,2% Más (5,1 más a 39 más)	⊕⊕○○ BAJA c,d	El tratamiento con infliximab podría aumentar ligeramente el número de pacientes que remiten clínicamente a las 54 semanas.
Remisión endoscópica a las 6-8 semanas	RR 1,45 (0,77 a 2,75) Nº de participantes : 407 (2 ECAs)	33,3%	48,3%	15,0% Más (7,7 menos a 58,3 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Es incierto si el tratamiento con Infliximab aumenta el número de pacientes que presentan remisión endoscópica a las 6-8 semanas de tratamiento, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Curación de la mucosa a las 54 semanas	RR 2,53 (1,70 a 3,79) Nº de participantes: 364 (1 ECA)	18,2%	46,0%	27,8% Más (12,7 más a 50,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADOc	El tratamiento con infliximab probablemente aumenta el número de pacientes que cicatrizan la mucosa a las 54 semanas.
Tasa de colectomía a las 54 semanas	RR 0,64 (0,43 a 0,97) Nº de participantes: 728 (1 ECA)	14,8%	9,4%	5,3% menos (8,4 menos a 0,4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tratamiento con Infliximab reduce ligeramente el número de pacientes que reciben colectomía a las 54 semanas.

Tasa de colectomía a los 3 años	RR 0,66 (0,41 a 1,05) Nº de participantes: 45 (1 ECA)	76,2%	50,3%	25,9% menos (45 menos a 3,8 más)	⊕○○○ MUY BAJA c,d,e	Es incierto si el tratamiento con infliximab reduce la tasa de colectomía a los 3 años, porque la certeza en la evidencia es muy baja.
Calidad de vida (IBDQ*) a las 6 semanas	NA Nº de participantes: 43 (1 ECA)	25 pts	36 pts	MD 11 ptos más alto. (12,49 menor a 34,49 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA a,c,d	Es incierto si el tratamiento con infliximab modifica la calidad de vida a las 6 semanas (según escala IBDQ), porque la certeza en la evidencia es muy baja.
<p><i>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo sin infliximab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos.</i></p> <p><i>*La escala de calidad de vida Inflammatory Bowel Diseases Questionnaire (IBDQ) tiene un rango de valores entre 0 a 100.</i></p> <p><i>CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica</i></p> <p><i>a. Al menos uno de los estudios incluidos no otorga claridad sobre los procedimientos para la aleatorización de los grupos (sesgo de selección)</i></p> <p><i>b. Heterogeneidad presente en el meta-análisis (inconsistencia)</i></p> <p><i>c. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)</i></p> <p><i>d. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)</i></p> <p><i>e. Estudio no ciego con riesgo de sesgo en la aleatorización de los pacientes</i></p>						

Consideraciones adicionales

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

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

10.B Seguridad de los tratamientos

ADALIMUMAB

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

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

	No conocida	- Linfoma hepatoesplénico de células T ¹ - carcinoma de células de Merkel (<i>carcinoma neuroendocrino de la piel</i>) ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático *	Muy frecuentes	- Leucopenia (<i>incluyendo neutropenia y agranulocitosis</i>), - anemia
	Frecuentes	- Leucocitosis, - trombocitopenia
	Poco frecuentes	- Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	- Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	- Hipersensibilidad, - alergias (<i>incluyendo alergia estacional</i>)
	Poco frecuentes	- Sarcoidosis ¹ , - vasculitis
	Raras	- Anafilaxia ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	- Incremento de lípidos
	Frecuentes	- Hipopotasemia, - incremento de ácido úrico, - sodio plasmático anormal, - hipocalcemia, - hiperglucemia, - hipofosfatemia, - deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	- Cambios de humor (<i>incluyendo depresión</i>) - ansiedad, - insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy Frecuentes	- Cefalea
	Frecuentes	- Parestesias (<i>incluyendo hipoestesia</i>), - migraña, - compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	- Accidente cerebrovascular ¹ , - temblor, - neuropatía
	Raras	- Esclerosis múltiple, - trastornos desmielinizantes (<i>por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré</i>) ¹
Trastornos oculares	Frecuentes	- Alteración visual, - conjuntivitis, - blefaritis, - hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	- Diplopia
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	- Vértigo
	Poco frecuentes	- Sordera, - tinnitus
Trastornos	Frecuentes	- Taquicardia

cardiacos*	Poco frecuentes	- Infarto de miocardio ¹ , - arritmia, - insuficiencia cardiaca congestiva
	Raras	- Paro cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	- Hipertensión, - rubor, - hematomas
	Poco Frecuentes	- Aneurisma aórtico, - oclusión vascular arterial, - tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	- Asma, - disnea, - tos
	Poco frecuentes	- Embolia pulmonar ¹ , - Enfermedad pulmonar intersticial, - enfermedad pulmonar obstructiva crónica, - neumonitis, - efusión pleural ¹
	Raras	- Fibrosis pulmonar ¹
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	- Dolor abdominal,
	frecuentes	- náuseas y vómitos
		- Hemorragia gastrointestinal, - dispepsia,
	Poco frecuentes	- enfermedad de reflujo gastroesofágico, - síndrome del ojo seco - Pancreatitis, - disfagia, - edema facial
Raras	- Perforación intestinal ¹	
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	- Incremento de enzimas hepáticas
	Poco frecuentes	- Colecistitis y colelitiasis, - esteatosis hepática, - incremento de la bilirrubina - Hepatitis
	Raras	- reactivación de la hepatitis B ¹ - hepatitis autoinmune ¹ - Fallo hepático ¹
Trastornos de la piel y del tejido	Muy Frecuentes	- Rash (<i>incluyendo rash exfoliativo</i>)
	Frecuentes	- Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (<i>incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar</i>) ¹ , - urticaria aumento de moratones (<i>incluyendo púrpura</i>), - dermatitis (<i>incluyendo eccema</i>), - onicoclasia, - hiperhidrosis,

		<ul style="list-style-type: none"> - alopecia¹, - prurito
	Poco frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Sudores nocturnos, - cicatrices
	Raras	<ul style="list-style-type: none"> - Eritema multiforme¹, - síndrome de Stevens-Johnson¹, - angioedema¹, - vasculitis cutánea¹ - reacción liquenoide en la piel¹
	No conocida	<ul style="list-style-type: none"> - Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor Musculoesquelético
	Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Espasmos musculares (<i>incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa</i>)
	Poco frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Rabdomiolisis, - lupus eritematoso sistémico
	Raros	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome similar al lupus¹
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción en el lugar de inyección (<i>incluyendo eritema en el lugar de inyección</i>)
	Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor de pecho, - edema, - pirexia¹
	Poco frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones en la coagulación y el sangrado (<i>incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada</i>), - presencia de autoanticuerpos (<i>incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario</i>), - incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones de la cicatrización

**incluyendo los estudios de extensión abierta.

¹ incluyendo los datos de notificaciones espontáneas.

El ISP notifica 916 reacciones adversas a Adalimumab entre 2015 y 2016, de las cuales 31 son evaluadas su gravedad, entre estas se pueden mencionar: dermatitis, psoriasis, mareo, dolor de estómago, estrés agudo, neoplasia, fiebre, mal estar general, ataque cardiaco, neumonía, herpes zoster, neutropenia, artritis, inflamación, inmunosupresión, entre otras. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

GOLIMUMAB

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

Infecciones e infestaciones	
Muy Frecuentes	- Infección del tracto respiratorio superior (<i>nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis</i>)
Frecuentes	- Infecciones bacterianas (<i>como celulitis</i>), - infección del tracto respiratorio inferior (<i>como neumonía</i>), - infecciones víricas (<i>como influenza y herpes</i>), - bronquitis, - sinusitis, - infecciones fúngicas superficiales, - absceso
Poco Frecuentes	- Sepsis que incluye shock séptico, - pielonefritis
Raras	- Tuberculosis, - infecciones oportunistas (<i>como infecciones fúngicas invasivas [histoplasmosis, coccidioidomycosis y neumocistiasis], bacterianas, infección por micobacterias atípicas y protozoos</i>), - reactivación de la hepatitis B, - artritis bacteriana, - bursitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes	- Neoplasias (<i>como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevus melanocítico</i>)
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	- Leucopenia (<i>que incluye neutropenia</i>), - anemia
Poco frecuentes	- Trombocitopenia, - pancitopenia
Raras	- Anemia aplásica, - agranulocitosis

Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	- Reacciones alérgicas (<i>broncoespamos, hipersensibilidad, urticaria</i>), autoanticuerpos positivos
Raras	- Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (<i>que incluye reacción anafiláctica</i>), - vasculitis (<i>sistémica</i>), sarcoidosis
Trastornos endocrinos	
Poco Frecuentes	- Trastorno de tiroides (<i>como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio</i>)
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 (<i>central y periférico</i>), - disgeusia
Trastornos oculares	
Poco Frecuentes	- Trastornos visuales (<i>como visión borrosa y disminución de la agudeza visual</i>), - conjuntivitis, - alergia ocular (<i>como prurito e irritación</i>)
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	- Arritmia, - trastorno isquémico de las arterias coronarias
Raras	- Insuficiencia cardíaca congestiva (<i>nueva aparición o empeoramiento</i>)
Trastornos vasculares	
Frecuentes	- Hipertensión
Poco Frecuentes	- Trombosis (<i>como venosa profunda y aórtica</i>), - rubefacción
Raras	- Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	- Asma y síntomas relacionados (<i>como sibilancias e hiperactividad bronquial</i>)
Poco Frecuentes	- Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	- Dispepsia, - dolor abdominal y gastrointestinal, - náuseas, - alteraciones gastrointestinales inflamatorias (<i>como gastritis y colitis</i>), - estomatitis
Poco Frecuentes	- Estreñimiento, - enfermedad por reflujo gastroesofágico

Trastornos hepatobiliares	
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 (<i>por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular</i>), - urticaria
Raras	- Exfoliación de la piel, - vasculitis (<i>cutánea</i>)
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 (<i>como eritema, urticaria, induración, dolor, cardenales, prurito, irritación y parestesias en la zona de inyección</i>), - malestar torácico
Raras	- Alteración de la cicatrización
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	- Fracturas óseas

* Observado con otros antagonistas del TNF.

El ISP notifica 46 reacciones adversas a Golimumab entre 2015 y 2016, de las cuales 5 fueron evaluadas su gravedad, entre estas se pueden mencionar: infecciones vía urinarias, neoplasia de laringe maligna, lesión en el pulmón, infección, lesión en el hombro, derrame pleural. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

INFLIXIMAB

Tabla 7. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	- Infección vírica (<i>por ejemplo, influenza, infección por virus herpes</i>).
frecuentes	- Infecciones bacterianas (<i>por ejemplo, septicemia, celulitis, abscesos</i>).
Poco frecuentes	- Tuberculosis, - infecciones fúngicas (<i>por ejemplo, candidiasis</i>).
Raras	- Meningitis, - infecciones oportunistas (<i>como infecciones fúngicas invasoras [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones víricas [citomegalovirus]</i>), - infecciones parasitarias, - reactivación de la hepatitis B.
Frecuencia No conocida	- Infección posvacunal (<i>después de la exposición al infliximab en el útero</i>)*.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluido quistes y pólipos)	
Raras	- Linfoma, - linfoma no Hodgkin, - enfermedad de Hodgkin, - leucemia, - melanoma, - cáncer de cuello uterino.
Frecuencia No conocida	- Linfoma hepatoesplénico de células T (<i>principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa</i>), - carcinoma de células de Merkel.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	- Neutropenia, - leucopenia, - anemia, - linfadenopatía.
Poco frecuentes	- Trombocitopenia, - linfopenia, - linfocitosis.
Raras	- Agranulocitosis (<i>incluyendo lactantes expuestos al infliximab en el útero</i>), - púrpura trombocitopénica trombótica, - pancitopenia, - anemia hemolítica, - púrpura trombocitopénica idiopática.
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	- Síntomas respiratorios alérgicos.
Poco frecuentes	- Reacción anafiláctica, - síndrome tipo lupus, - enfermedad del suero o reacción tipo enfermedad del suero.

Raras	- Shock anafiláctico, - vasculitis, - reacción tipo sarcoidosis.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	- Depresión, - insomnio.
Poco frecuentes	- Amnesia, - agitación, - confusión, - somnolencia, - nerviosismo.
Raras	- Apatía.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	- Cefalea.
Frecuentes	- Vértigo, - mareo, - hipoestesia, - parestesia.
Poco frecuentes	- Crisis convulsivas, - neuropatía.
Raras	- Mielitis transversa, - enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (<i>enfermedad tipo esclerosis múltiple y neuritis óptica</i>), - enfermedades desmielinizantes periféricas (<i>como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal</i>).
Trastornos oculares	
Frecuentes	- Conjuntivitis.
Poco frecuentes	- Queratitis, - edema periorbital, - orzuelo.
Raras	- Endoftalmitis.
Frecuencia No conocida	- Pérdida visual transitoria producida durante o en las 2 horas de perfusión.
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	- Taquicardia, - palpitación.
Poco frecuentes	- Insuficiencia cardíaca (<i>nueva aparición o empeoramiento</i>), - arritmia, - síncope, - bradicardia.
Raras	- Cianosis, - derrame pericárdico.
Frecuencia No conocida	- Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy Frecuentes	- Infección del tracto respiratorio superior, - sinusitis.

Frecuentes	- Infección del tracto respiratorio inferior (<i>por ejemplo, bronquitis, neumonía</i>), - disnea, - epistaxis.
Poco frecuentes	- Edema pulmonar, - broncoespasmo, - pleuresía, - derrame pleural.
Raras	- Enfermedad pulmonar intersticial (<i>tal como enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis</i>).
Trastornos gastrointestinales	
Muy Frecuentes	- Dolor abdominal, - náuseas.
Frecuentes	- Hemorragia gastrointestinal, - diarrea, - dispepsia, - reflujo gastroesofágico, - estreñimiento.
Poco frecuentes	- Perforación intestinal, - estenosis intestinal, - diverticulitis, - pancreatitis, - queilitis.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	- Función hepática anormal, - transaminasas elevadas.
Poco frecuentes	- Hepatitis, - daño hepatocelular, - colecistitis.
Raras	- Hepatitis autoinmune, - ictericia.
Frecuencia No conocida	- Insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	- Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (<i>principalmente palmar y plantar</i>), - urticaria, - erupción, - prurito, - hiperhidrosis, - piel seca, - dermatitis fúngica, - eczema, - alopecia.
Poco frecuentes	- Erupción ampollosa, - onicomiosis, - seborrea, - rosácea, - papiloma de piel,

	<ul style="list-style-type: none"> - hiperqueratosis, - pigmentación anormal de la piel.
Raras	<ul style="list-style-type: none"> - Necrolisis epidérmica tóxica, - síndrome de Stevens Johnson, - eritema multiforme, - furunculosis, - dermatosis bullosa linear mediada por IgA (LABD).
Frecuencia No conocida	<ul style="list-style-type: none"> - Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Artralgias, - mialgia, - dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Infección del tracto urinario.
Poco frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Pielonefritis.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Vaginitis.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción relacionada con la perfusión, - dolor.
Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor torácico, - fatiga, - fiebre, - reacción en la zona de inyección, - escalofrío, - edema.
Poco frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Alteración de la cicatrización.
Raras	<ul style="list-style-type: none"> - Lesión granulomatosa.
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Autoanticuerpos positivos.
Raras	<ul style="list-style-type: none"> - Factor del complemento anormal.

* incluyendo tuberculosis bovina

El ISP notifica 37 reacciones adversas a Infliximab entre 2015 y 2016, de las cuales 3 fueron evaluadas su gravedad, entre estas se pueden mencionar: ineffectividad del medicamento, mareos, vómitos y dolor precordial. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

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

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

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

Métodos

Perspectiva de la evaluación

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

Modelo

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

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

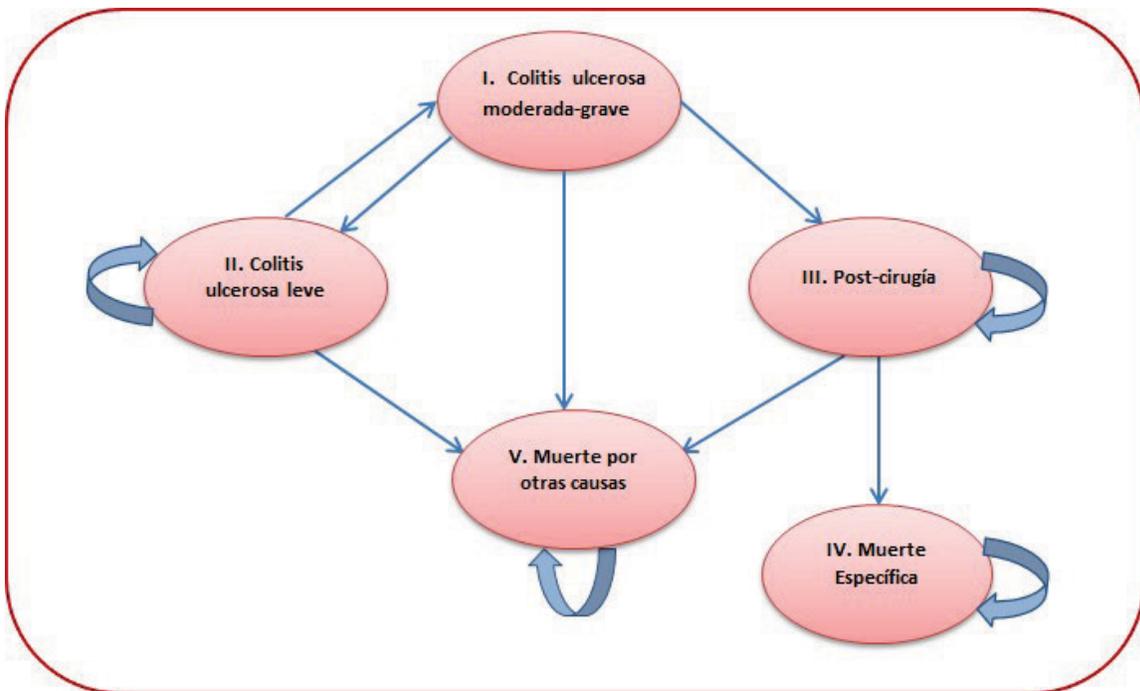
La figura 2 presenta el modelo de Markov utilizado. Estos pacientes transitarán por cinco estados de salud, los cuales son los siguientes:

- **Estado I.** Colitis Moderada a grave: en este estado se encuentran los pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa moderada a grave, de acuerdo a la clasificación de Montreal

(S2-S3), refractarios al tratamiento con inmunomoduladores y que inician tratamiento con infliximab, adalimumab o golimumab. Estos pacientes pueden transitar al estado colitis ulcerosa leve, o someterse a cirugía y pasar al estado post-cirugía.

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

Figura 2. Modelo de Markov utilizado



Supuestos del Modelo

Para simplificar el modelo se asumieron algunos supuestos:

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

Probabilidades de transición

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

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

Utilidades

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

Tasa de Descuento

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

Incertidumbre

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

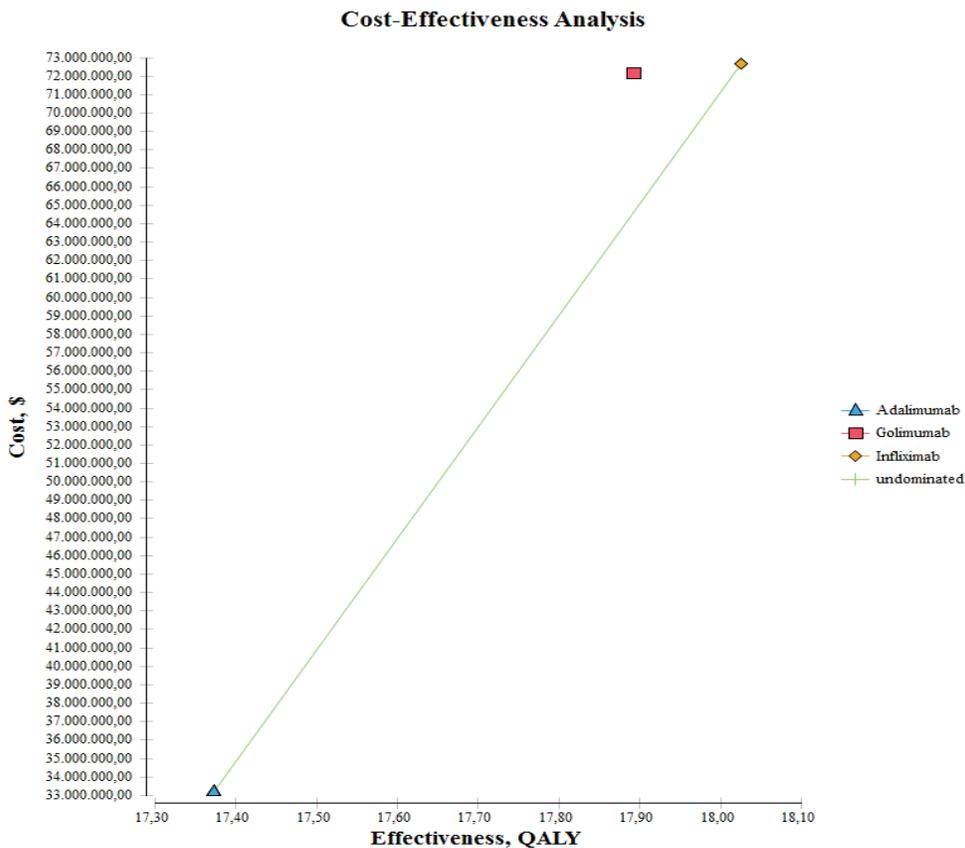
Umbral de pago

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

Resultados

La figura 3 presenta el resultado de análisis de costo-utilidad de los tres tratamientos. Este gráfico comienza con adalimumab como comparador inicial, la estrategia menos costosa, pero con menos utilidades (las cuales se representan como años de vida ajustados por calidad (AVAC)) que el resto de las alternativas. La pendiente de color verde representa la razón de costo efectividad incremental. El cuadrado rojo que representa a golimumab se encuentra fuera de la línea, lo que demuestra que este tratamiento presenta dominancia extendida, por lo que no se considera para la comparación. Adalimumab e infliximab no están dominados, por lo que se podrían considerar potencialmente costo-efectivos.

Figura 1. Gráfico costo-utilidad del caso base



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

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

Tabla 8. Resultados costo-utilidad caso base

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

Análisis de sensibilidad probabilístico

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

Se observó que el tratamiento con infliximab continuaba siendo el que tenía más costes y presentaba mayor efectividad. Adalimumab tiene costes un 45% más bajos que infliximab, sin embargo, otorga menos efectividad (Figura 2).

Figura 2. Análisis de Monte Carlo

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

Discusión

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

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

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

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

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

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

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscó en la agencia NICE, la cual refiere que el Departamento de Salud y Merck Sharp & Dohme acordaron que golimumab estará disponible para el NHS con un esquema de acceso al paciente que hace que la dosis de 100 mg de golimumab esté disponible al mismo costo que la dosis de 50 mg. Adicionalmente, la continuación del tratamiento para golimumab, infliximab y adalimumab está asociada a una clara respuesta al tratamiento según síntomas clínicos, biomarcadores y si es necesario endoscopia.

Finalmente, las ofertas recibidas de laboratorios contemplan acuerdos de riesgo compartido para los medicamentos golimumab e infliximab (Remicade®).

Precio Máximo Industrial

El precio máximo industrial corresponde al menor precio entre el precio obtenido de mercado público, el precio de referencia internacional y las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD.

En el caso de Adalimumab 40 mg, se ocupó el promedio de los precios de Colombia, México y Perú. Para Golimumab 50 mg/0,5 mL, se ocupó el promedio de los precios de Brasil, Colombia y México.

Para Infliximab 100 mg, se ocupó el promedio de los precios de Brasil, Colombia y México. Se utilizó el tipo de cambio promedio de 2017 (649,9 \$/dólar).

De mercado público se obtiene el menor precio de adjudicación en 2017. Por último, los precios de las ofertas recibidas por los proveedores se utilizaron las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores. En el caso de Infliximab, se utilizó el promedio de las 2 ofertas recibidas (Janssen y Saval) Ver Tabla 1.

Tabla 9. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados.

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Adalimumab 40 mg	\$ 284.109	\$335.328	\$ 203.474	\$ 203.474
Golimumab 50 mg/0,5 mL	\$ 600.000	\$585.986	\$ 458.640	\$ 458.640
Infliximab 100 mg	\$ 268.000	\$235.110	\$ 259.451	\$ 235.110

Costo por paciente

Adalimumab

Se considera la posología recomendada por la EMA (Dosis inicial: 160 mg, seguido de 80 mg en la semana 2 (día 15). Posteriormente a las dos semanas (día 29) continuar con dosis de mantención de 40 mg cada dos semanas). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$731.181 por adalimumab 40mg (IVA incluido). De esta forma, el costo anual es de más de \$7,5 millones de pesos.

Golimumab

Se considera la posología recomendada por la EMA (En pacientes con peso corporal inferior a 80 kg: dosis inicial de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2 y posteriormente 50 mg cada 4 semanas. En pacientes con peso corporal superior o igual a 80 kg: dosis inicial de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2 y posteriormente 100 mg cada 4 semanas). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$722.794 por golimumab 50 mg/0,5 mL (IVA incluido). De esta forma, el costo anual, para el paciente, es de más de \$9 millones de pesos.

Infliximab

Se considera la posología recomendada por la EMA (5 mg/kg al inicio del tratamiento, seguido de 5 mg/kg a las semanas 2 y 6, y luego cada 8 semanas). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$492.698 por infliximab 100 mg (IVA incluido). De esta forma, el costo anual, para el paciente, es de más de \$9 millones de pesos.

Impacto Presupuestario

Para estimar el número de pacientes que requerirían tratamiento de segunda línea con anti-TNF alfa se utilizó la prevalencia 22,61 pacientes por 100.000 habitantes, según informado por experto. De estos pacientes, se estimó, de acuerdo a reportes de NICE, que un 20% de los casos tendría diagnóstico de colitis ulcerosa severa y que un 20% sería resistente al tratamiento de primera línea de acuerdo a opinión de experto y datos nacionales¹, de la misma fuente se obtuvo la incidencia de 4,48 por 100.000 habitantes al año. Las dosis se estimaron para un peso promedio de 70Kg. El porcentaje de permanencia en la terapia se obtuvo de lo informado en los estudios clínicos (1–3). El 30% de los pacientes tratados con adalimumab presentan respuesta clínica a las 52 semanas, en cuanto a golimumab el 47% mantiene la respuesta clínica a las 54 semanas, en cambio el 45% de los pacientes tratados con infliximab mantienen una respuesta clínica a las 54 semanas.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1.06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. Ver las ofertas recibidas en Tabla 10.

Además, se consideran los acuerdos de riesgo compartido ofertados para golimumab.

Tabla 10. Ofertas recibidas por parte de laboratorios

Tratamiento	Presentación	Precio ofertado
Adalimumab	40 mg	\$ 203.474
Golimumab	50 mg/0,5 mL	\$ 458.640
Infliximab de Janssen	Frasco 100 mg	\$ 289.902
Infliximab de Saval	Frasco 100 mg	\$ 229.000

Valores en pesos chilenos

No se contempló que exista un diagnóstico que signifique una barrera de entrada a alguno de estos tratamientos, por lo que no se consideró en la estimación del impacto presupuestario. Con esto, la proyección presupuestaria de estos tratamientos es la siguiente:

Tratamiento	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Adalimumab	\$900.095.552	\$370.804.016	\$382.731.694	\$394.989.564	\$407.593.713
Golimumab	\$931.014.349	\$546.561.958	\$563.789.978	\$581.506.250	\$599.731.815
Infliximab	\$1.173.698.243	\$664.853.957	\$685.847.392	\$707.434.590	\$729.641.424

Valores en pesos chilenos

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Colitis Ulcerosa.

Garantía: Golimumab, Adalimumab e Infliximab.

Tipo Garantía: Tratamiento.

Vía de administración: subcutánea.

Población Objetivo Potencial:

Prevalencia para año 1 de 118 pacientes con Colitis ulcerosa, junto una estimación de 12 pacientes incidentes por año, durante los próximos 5 años.

Especialidades requeridas: Gastroenterología Adulto, Gastroenterología Infantil, Radiología, Coloproctología, Anatomía Patológica.

Equipo Profesional de Apoyo: Químico Farmacéutico para Farmacovigilancia, dispensación de medicamento, Enfermera para administración, evaluación de paciente y educación sobre terapia. Tecnólogo médico para el apoyo en imagenología.

Exámenes Asociados: TAC, RNM, Colonoscopia, Rectoscopia, biopsia, Albúmina, PCR, Calprotectina fecal, serología VIH, serología VHB, PPD/IGRA/Quantiferon TBC, Pruebas hepáticas.

Otros Requerimientos: Refrigeradores para almacenamiento en farmacia, vacunación anti neumocócica y antiinfluenza.

Red Potencial de Atención: La red potencial es comparable a la red de prestadores de Enfermedad de Crohn, actualmente conformada y operativa en establecimientos públicos, privados y de FFAA. Para esta patología con 34 establecimientos para confirmación y seguimiento: 26 públicos, 6 privados y 2 FFAA y 33 establecimientos para etapa de tratamiento 26 públicos, 6 privados y 1 FFAA, distribuidos en el país de la siguiente manera:

RED PÚBLICA

Nombre Servicio de Salud	Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames (Iquique)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
ANTOFAGASTA	Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
ATACAMA	Hospital San José del Carmen (Copiapó)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
VALPARAÍSO SAN ANTONIO	Hospital Eduardo Pereira	APROBADO	APROBADO	APROBADO
VIÑA DEL MAR QUILLOTA	Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO NORTE	Hospital Clínico de Niños Dr. Roberto del Río (Santiago, Independencia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Complejo Hospitalario San José (Santiago, Independencia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios (Santiago, Santiago)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Dr. Félix Bulnes Cerda (Santiago, Quinta Normal)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Del Salvador (Santiago, Providencia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago, Santiago)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO SUR	Hospital Dr. Exequiel González Cortés (Santiago, San Miguel)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital El Pino	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago, San Miguel)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO SURORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río (Santiago, Puente Alto)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Clínico Metropolitano La Florida Dra. Eloisa Díaz Inzunza	APROBADO	APROBADO	APROBADO
O'HIGGINS	Hospital Regional de Rancagua	APROBADO	APROBADO	APROBADO
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
ÑUBLE	Hospital Clínico Herminda Martín (Chillan)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
CONCEPCION	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
TALCAHUANO	Hospital Las Higueras (Talcahuano)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
BIO-BÍO	Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz (Los Ángeles)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
OSORNO	Hospital Base San José (Osorno)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt	APROBADO	APROBADO	APROBADO
MAGALLANES	Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Punta Arenas)	APROBADO	APROBADO	APROBADO

RED PRIVADA

SEREMI	Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
SEREMI RM	Clínica Santa María	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	H.Clinico Universidad Católica	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Clínica Las Condes	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Clínica UC San Carlos de Apoquindo	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Clínica Tabancura	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Clínico Universidad de Chile	APROBADO	APROBADO	APROBADO

RED FFAA

Nombre Servicio de Salud/SEREMI	Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
FFAA	Hospital Naval Almirante Nef	APROBADO	APROBADO	APROBADO
FFAA	Hospital Militar de Santiago	APROBADO		APROBADO

Las siguientes brechas y recomendación son para los tratamientos adalimumab y golimumab.

Brechas:

- Oferta de especialistas gastroenterólogos adultos y pediátricos.
- Refrigeradores para almacenamiento.

Conclusión: Recomendación alta.

Se cuenta con oferta de Red tanto pública, privada y FFAA, sin embargo, debe considerarse las brechas de especialidad requerida y cierta limitación en el acceso a exámenes diagnósticos y almacenamiento de fármacos refrigerados, se requiere de cierta coordinación en su implementación.

En cambio para el tratamiento con **Infliximab**, las brechas y las conclusiones para su recomendación son las siguientes:

Brechas:

- Oferta de especialistas gastroenterólogos adultos y pediátricos.
- Refrigeradores para almacenamiento.
- Oferta de preparado oncológicos en los establecimientos.
- Unidades ambulatorias de administración de medicamento.

Conclusión: Recomendación media alta. Se cuenta con oferta de Red tanto pública, privada y FFAA, sin embargo, debe considerarse las brechas de especialidad requerida y cierta limitación en el acceso a exámenes diagnósticos y almacenamiento de fármacos refrigerados. Para la brecha de preparaciones oncológicas, se deberá considerar la compra de servicios y donde no se disponga de unidades ambulatorias de administración, deberá optimizarse el uso de camas cuando se requiera.

13. 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 Infliximab, adalimumab y golimumab contenida en este informe, algunos estudios recibieron financiamiento de AbbVie y Abbott.

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

Consideraciones sociales

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

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

Repercusiones jurídicas

Adalimumab

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, se registran 15 acuerdos extracontractuales para adalimumab, ninguno de ellos asociado a colitis ulcerosa.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se evalúan todos los criterios del artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.

Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Golimumab

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para golimumab.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Infliximab

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para infliximab.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se evalúan todos los criterios del artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.

<p>Artículo 17 del reglamento.</p>	<p>Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.</p>	<p>La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.</p>
<p>Artículo 19 del reglamento.</p>	<p>Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.</p>	<p>Sí.</p>

14. 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.

15. 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

16. REFERENCIAS

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* [Internet]. 2005 Sep;19 Suppl A:5A–36A. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16151544>
2. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2009;44(4):431–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19101844>
3. Høie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Aug;102(8):1692–701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17555460>
4. Ha CY, Newberry RD, Stone CD, Ciorba MA. Patients with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 Aug;8(8):682–687.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20363368>
5. Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NA. Nonspecific proctocolitis in northeastern Scotland: a community study. *Gastroenterology* [Internet]. 1983 Jul;85(1):1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6852444>
6. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1991 Jan 10;324(2):84–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984188>
7. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 May;126(6):1504–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15168363>
8. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 Jan;142(1):46–54.e42; quiz e30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001864>
9. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785–94.
10. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2012 Dec;6(10):965–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040452>
11. Kornbluth A, Sachar DB. Erratum: Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Mar 23;105(3):500–500. Available from:

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

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

- May 21;21(19):6044–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019471>
33. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Therapy of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2016 Aug;36(8):870–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/phar.1785>
 34. Nikfar S, Ehteshami- S, Abdollahi M. A Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy and Adverse Events of Infliximab in Comparison to Corticosteroids and Placebo in Active Ulcerative Colitis. *Int J Pharmacol* [Internet]. 2011 Mar 1;7(3):325–32. Available from: <http://www.scialert.net/abstract/?doi=ijp.2011.325.332>
 35. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Meta-analysis technique confirms the effectiveness of anti-TNF-alpha in the management of active ulcerative colitis when administered in combination with corticosteroids. *Med Sci Monit* [Internet]. 2007 Jul;13(7):PI13-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17599035>
 36. Song Y-N, Zheng P. Efficacy and safety of tumor necrosis factor- α blockers for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *J Food Drug Anal* [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Feb 2];23(1):1–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1021949814000908>
 37. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Apr;39(7):660–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12644>
 38. Thorlund K, Druyts E, Toor K, Mills EJ. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 May 4;9(5):693–700. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17474124.2015.1024657>
 39. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: An indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2014 Jul;8(7):571–81. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1016/j.crohns.2014.01.010>
 40. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(10):e0165435. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0165435>
 41. Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2009;2:101–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21694833>
 42. Williams CJM, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Mar;39(5):447–58. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12624>

43. Yang Z, Ye X-Q, Zhu Y-Z, Liu Z, Zou Y, Deng Y, et al. Short-term effect and adverse events of adalimumab versus placebo in inducing remission for moderate-to-severe ulcerative colitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2015;8(1):86–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784977>
44. Zhang ZM, Li W, Jiang XL. Efficacy and Safety of Adalimumab in Moderately to Severely Active Cases of Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Published Placebo-Controlled Trials. *Gut Liver* [Internet]. 2016 Mar 23;10(2):262. Available from: <http://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl15042>
45. European Medicines Agency (EMA). Simponi (golimumab) [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf
46. European Medicines Agency (EMA). Infliximab (Remicade) [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
47. European Medicines Agency (EMA). Humira (adalimumab) [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
48. AbbVie (prior sponsor A. A Study of Adalimumab in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. 2009.
49. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, et al. The Effects of Infliximab Therapy on Health-Related Quality of Life in Ulcerative Colitis Patients. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Apr;102(4):794–802. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.2007.01094.x>
50. Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Aug 18;32(8):984–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2010.04435.x>
51. Probert CSJ, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott IDR, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* [Internet]. 2003 Jul;52(7):998–1002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801957>
52. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D’Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A TR. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780–7.
53. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long-term Infliximab Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: The ACT-1 and -2 Extension Studies. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2012 Feb;18(2):201–11. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00054725-201202000-00001>
54. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz

- D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE CJ. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462–76.
55. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jan;146(1):96–109.e1. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650851300886X>
 56. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D’Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257–265.e3.
 57. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jan;146(1):85–95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508513008469>
 58. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy Rate Comparison After Treatment of Ulcerative Colitis With Placebo or Infliximab. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1250–60.
 59. Sandborn WJ, Colombel JF, D’Haens G, Van Assche G, Wolf D, Kron M, Lazar A, Robinson AM, Yang M, Chao JD TR. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(2):204–13.
 60. Sandborn WJ, Wolf DC, Van Assche G, Yang M, Mulani PM, Reilly N, et al. Rapid onset of adalimumab and long-term efficacy among week-8 responders in adults with moderate to severe active Ulcerative Colitis: O-7. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2011;17. Available from: http://journals.lww.com/ibdjournal/Fulltext/2011/12002/Rapid_onset_of_adalimumab_and_long_term_efficacy.9.aspx
 61. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2001 May;7(2):83–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11383595>
 62. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Feb 24;49(2):283–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-013-0922-y>
 63. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Dec 8;353(23):2462–76. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa050516>
 64. Rutgeerts P, Feagan B, Olson A. . A randomized placebo-controlled trial of infliximab therapy for active ulcerative colitis: Act I trial. *Gastroenterology*. 2005;128 (Suppl):689.
 65. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, Thakkar RB, Huang B, Reilly N, Chen N, Yang M, Skup M, Mulani P CJ. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):110–8.

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