

AGENCIA DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
DE ANDALUCÍA (AETSA)

**Recomendaciones para la  
elección y monitorización del  
tratamiento con fármacos  
anti-TNF $\alpha$  en pacientes adultos  
con colitis ulcerosa  
moderada-grave**

*Recomendaciones de uso*



CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y  
POLÍTICAS SOCIALES

Agencia de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

*Recomendaciones de uso*

## **Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave**



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES  
41020 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327

e-mail: [aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es)

Sevilla, febrero de 2014

2014

INFORME\_2



# Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave

*Recomendaciones de uso*

*Mercedes Galván-Banqueri, Carmen Navarro-Palenzuela, Sergio Márquez-Peláez, María Dolores Vega-Coca, Rebeca Isabel-Gómez, Carmen Beltrán-Calvo, Teresa Molina-López, Francisco Javier Bautista-Paloma, Francisco Javier De Teresa-Galván, Antonio Galindo-Galindo, Valle García-Sánchez, M.ª Dolores López-Malo-de-Molina, José Luis Márquez-Galán, Antonio Monzón-Moreno.*

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

**JUNTA DE ANDALUCÍA**

ANDALUCÍA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave.

Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave. / Grupo de trabajo para la elaboración de Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2014.

89 p. 21 x 29,7 cm

ISBN 978-84-15600-56-5

1. Colitis ulcerosa / farmacoterapia 2. Factor de Necrosis Tumoral alfa / uso terapéutico 3. Anticuerpos / uso terapéutico I. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

[www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)

[aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es)

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-56-5

**Cita sugerida:** Galván-Banqueri M, Navarro-Palenzuela C, Márquez-Peláez S, Vega-Coca MD, Isabel-Gómez R, Beltrán-Calvo C, et al. Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave. Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014.

## Autoría y colaboraciones

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Grupo de trabajo para la elaboración del informe de recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave.

### Grupo elaborador

**Equipo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. AETSA**

**Mercedes Galván-Banqueri.** *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

**Carmen Navarro-Palenzuela.** *Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. AETSA.*

**Sergio Márquez-Peláez.** *Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. AETSA.*

**María Dolores Vega-Coca.** *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

**Rebeca Isabel-Gómez.** *Licenciada en Documentación. Servicio de Documentación e Información. AETSA.*

**Carmen Beltrán-Calvo.** *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

**Teresa Molina-López.** *Directora de la AETSA.*

### Asesores clínicos (por orden alfabético)

**Francisco Javier Bautista-Paloma.** *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Director del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). Director de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen del Rocío.*

**Francisco Javier De Teresa-Galván.** *Especialista en Aparato Digestivo. Director de la UGC de Aparato Digestivo. Hospital Virgen de las Nieves.*

**Antonio Galindo-Galindo.** *Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo. Jefe de Servicio. UGC Médico Quirúrgica de Enfermedades Digestivas. Hospital Virgen de Valme. Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.*

**Valle García-Sánchez.** *Especialista en Aparato Digestivo. UGC de Aparato Digestivo. Hospital Reina Sofía.*

**M.<sup>a</sup> Dolores López-Malo-de-Molina.** *Especialista en Farmacia Hospitalaria. UGC Interniveles de Farmacia. Hospital Reina Sofía.*

**José Luis Márquez-Galán.** *Especialista en Aparato Digestivo. Director de la UGC de Enfermedades Digestivas. Hospital Virgen del Rocío.*

**Antonio Monzón-Moreno.** *Especialista en Farmacia Hospitalaria. UGC de Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen del Rocío.*

## **Coordinación**

**Carmen Beltrán-Calvo.** *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

## **Dirección**

**Francisco Javier Bautista-Paloma.** *Director del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía.*

**Teresa Molina-López.** *Directora de la AETSA.*

**Fecha de finalización del informe: febrero de 2014.**

## **Contribución a la autoría**

**FJBP, TML y CBC** han intervenido en la planificación, desarrollo y supervisión del proyecto.

**CBC** se ha encargado de la coordinación técnica del proyecto.

**MGB** ha llevado a cabo la búsqueda exploratoria de información y el establecimiento de los antecedentes.

**MGB, CBC, FJBP, FJTJ, AGG, VGS, MDLM, JLMG y AMM** han intervenido en la detección de áreas de incertidumbre y el planteamiento de las preguntas a responder.

**RIG** ha realizado la búsqueda bibliográfica de la literatura.

**MGB** ha llevado a cabo la revisión sistemática de la literatura (a excepción de la literatura económica), y han elaborado las tablas de síntesis de la evidencia y juicio ponderado para su discusión en el seno del grupo de trabajo.

**CNP y SMP** se han encargado de la revisión sistemática de la literatura económica.

**MGB, CNP, SMP, MDVC, CBC, FJBP, FJTJ, AGG, VGS, MDLM, JLMG y AMM** han intervenido en la interpretación de la evidencia identificada y en la formulación de las recomendaciones.

**MGB** se ha encargado de la redacción de las versiones preliminares del documento (exceptuando el apartado de evaluación de la eficiencia), así como de la incorporación de las modificaciones relacionadas con la revisión crítica de los coautores.

**CNP y SMP** se han encargado de la redacción del apartado de evaluación de la eficiencia, así como de la incorporación de las modificaciones relacionadas con la eficiencia tras el proceso de revisión.

Todos los autores han revisado y aprobado el documento final.

## **Conflicto de interés**

Todos los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.



## Índice

Abreviaturas y acrónimos .....	9
Preguntas a responder .....	10
Recomendaciones .....	12
Introducción.....	15
Justificación.....	17
Alcance .....	18
Objetivo .....	19
Metodología .....	20
Resultados .....	22
Elección del tratamiento.....	22
Monitorización del tratamiento.....	34
Referencias .....	43
Anexos .....	46
Anexo 1. Declaración de Intereses .....	46
Anexo 2. Estrategia de las búsquedas bibliográficas .....	48
Anexo 3. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación SIGN.....	53
Anexo 4. Diagrama de flujo de selección de artículos para la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad y motivos de exclusión .....	54
Anexo 5. Calidad metodológica de los ECA seleccionados, según el instrumento CASPe .....	56
Anexo 6. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la eficacia de las terapias biológicas en pacientes con colitis ulcerosa .....	57
Anexo 7. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la eficacia de las terapias biológicas en pacientes con colitis ulcerosa pretratados con fármacos anti-TNF $\alpha$ .....	63
Anexo 8. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la seguridad de las terapias biológicas en pacientes con colitis ulcerosa .....	65
Anexo 9. Diagrama de flujo de selección de artículos para la búsqueda bibliográfica de la relación coste-efectividad y motivos de exclusión.....	68
Anexo 10. Evaluación de la calidad de los estudios económicos .....	69
Anexo 11. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la relación coste-efectividad de las terapias biológicas en pacientes con colitis ulcerosa .....	70

Anexo 12. Diagrama de flujo de selección de artículos para la búsqueda bibliográfica de la monitorización del tratamiento y motivos de exclusión .....	71
Anexo 13. Calidad metodológica de las guías seleccionadas, según el instrumento AGREE II.....	73
Anexo 14. Resumen y clasificación de la evidencia científica para las situaciones en las que está indicado el inicio del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con colitis ulcerosa .....	74
Anexo 15. Resumen y clasificación de la evidencia científica para determinar cuándo el tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ es eficaz.....	78
Anexo 16. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la administración concomitante de inmunomoduladores .....	81
Anexo 17. Resumen y clasificación de la evidencia científica para el tratamiento de mantenimiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ .....	83
Anexo 18. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la retirada del tratamiento anti-TNF $\alpha$ en caso de respuesta sostenida .....	85

## Abreviaturas y acrónimos

<b>5-ASA:</b>	5-Aminosalicilatos
<b>6-MP:</b>	6-Mercaptopurina
<b>ADA:</b>	Adalimumab
<b>AETSA:</b>	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
<b>Anti-TNF<math>\alpha</math>:</b>	Anti factor de necrosis tumoral alfa
<b>AZA:</b>	Azatioprina
<b>CASPe:</b>	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i> adaptado a España
<b>CADTH:</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CIT:</b>	Comparaciones indirectas de tratamiento
<b>CRD:</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>CU:</b>	Colitis ulcerosa
<b>EA:</b>	Evento adverso
<b>EAG:</b>	Evento adverso grave
<b>ECA:</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>EMA:</b>	<i>European Medicine Agency</i>
<b>FEA:</b>	Facultativo Especialista del Área
<b>GPC:</b>	Guía de práctica clínica
<b>IBDQ:</b>	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
<b>IMM:</b>	Inmunomodulador
<b>INF:</b>	Infliximab
<b>IV:</b>	Intravenoso
<b>IVA:</b>	Impuesto sobre el valor añadido
<b>NICE:</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NNT:</b>	Número necesario a tratar
<b>PCR:</b>	Proteína C reactiva
<b>PVP:</b>	Precio de venta al público
<b>SC:</b>	Subcutáneo
<b>SIGN:</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SSPA:</b>	Sistema Sanitario Público de Andalucía
<b>TNF<math>\alpha</math>:</b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>WOS:</b>	<i>Web of Science</i>

## Preguntas a responder

### Elección del tratamiento

1. ¿Presentan los tres medicamentos biológicos (infliximab, adalimumab y golimumab) una **eficacia** comparable en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave?
  - a. ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor beneficio en la fase de inducción en pacientes *naïve* a agentes biológicos?
  - b. ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor beneficio en la fase de mantenimiento en pacientes *naïve* a agentes biológicos?
  - c. ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia en pacientes pretratados con los mismos?
2. ¿Presentan los tres medicamentos biológicos una **seguridad** comparable en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave?
3. ¿Presentan los tres medicamentos biológicos una **relación coste-eficacia** comparable en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave?
4. ¿Cuál debería ser la alternativa de primera elección en aquellos pacientes en los que esté indicado el uso de los fármacos anti-TNF $\alpha$ ?

### Monitorización del tratamiento

5. ¿En qué situaciones estaría indicado el **inicio del tratamiento** con fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave?
6. ¿Qué **criterios podrían utilizarse para valorar la eficacia del tratamiento** con los fármacos anti-TNF $\alpha$ ?
7. ¿Cuándo se considera que el tratamiento **es eficaz**?
8. ¿Se podría considerar la **administración concomitante de inmunomoduladores**?
9. ¿En qué casos estaría indicado el **tratamiento de mantenimiento** con fármacos anti-TNF $\alpha$ ?
10. ¿Cómo podría manejarse la **pérdida de respuesta al tratamiento** con fármacos anti-TNF $\alpha$ ?
11. En pacientes que han requerido una intensificación del tratamiento para manejar la pérdida de respuesta al mismo, ¿se podría considerar la **desintensificación** tras un período de remisión sostenida de la enfermedad?

12. ¿Se podría considerar la **retirada** del tratamiento anti-TNF $\alpha$  en caso de respuesta sostenida?
13. ¿Con qué **frecuencia** podría valorarse la **eficacia y seguridad del tratamiento** con los fármacos anti-TNF $\alpha$ ?
14. Tras la retirada, ¿cuándo podría considerarse la **reintroducción** del tratamiento anti-TNF $\alpha$ ?

## Recomendaciones

Tabla 1. Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave	
Grado de recomendación	
<b>ELECCIÓN</b>	
<b>Eficacia</b>	
Infliximab, adalimumab y golimumab se consideran alternativas válidas para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada-grave en pacientes adultos <i>naïve</i> a agentes biológicos, ya que han demostrado ser más eficaces que placebo tanto en el período de inducción como en el de mantenimiento.	A
Respecto a la eficacia comparada, no existe suficiente evidencia para sugerir diferencias entre los tres fármacos anti-TNF $\alpha$ .	B
En pacientes previamente tratados con agentes biológicos, el tratamiento con adalimumab presenta beneficios clínicos. Sin embargo, la evidencia disponible es limitada y no pueden establecerse recomendaciones claras en base a la misma*. <i>*Para infliximab y golimumab no existe evidencia sobre la eficacia en pacientes pretratados con agentes biológicos. Por lo tanto, no pueden establecerse recomendaciones al respecto.</i>	B
<b>Seguridad</b>	
Infliximab, adalimumab y golimumab se toleran bien y presentan un perfil de seguridad similar al del placebo.	A
Respecto a la seguridad comparada, no existe suficiente evidencia para sugerir diferencias entre los tres fármacos anti-TNF $\alpha$ .	B
<b>Eficiencia</b>	
En base a la escasa evidencia localizada, y a las limitaciones de nuestro análisis, se recomienda utilizar el tratamiento con el fármaco más económico en cada caso (salvo circunstancias individuales del paciente que lo impidan), valorando los siguientes aspectos para determinar el coste del tratamiento: coste por dosis (en función del peso del paciente y del precio de adquisición de los medicamentos), posología administrada y costes derivados de la administración.	D
<b>Alternativa primera elección en pacientes <i>naïve</i></b>	
Dado que no es posible establecer la superioridad de un fármaco sobre otro, en términos de eficacia y seguridad, se recomienda iniciar la terapia anti-TNF $\alpha$ atendiendo a los criterios de eficiencia.	√

<b>Tabla 1. Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con fármacos anti-TNF<math>\alpha</math> en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave (continuación)</b>	
<b>MONITORIZACIÓN</b>	
<b>Situaciones en las que está indicado el inicio del tratamiento</b>	
Pacientes con CU moderada-grave, en pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-MP o AZA, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.	A
Pacientes con CU grave, refractaria a corticoides administrados a dosis plenas, por vía intravenosa. En este escenario clínico, la ciclosporina puede ser una alternativa eficaz a infliximab, principalmente en pacientes que no han recibido previamente inmunosupresores, si no existen contraindicaciones para su empleo y si es factible su uso en el hospital*.	A
Pacientes con CU moderada-grave, dependiente de corticoides, tras fracaso o intolerancia a inmunosupresores tiopurínicos*.	B
<i>*Antes de iniciar tratamiento con anti-TNF<math>\alpha</math>, debería valorarse la opción de colectomía.</i>	
<b>Criterios para evaluar la eficacia</b>	
- El éxito del tratamiento se debería evaluar en función de los signos y síntomas clínicos, junto con los marcadores biológicos habituales (PCR y calprotectina fecal). También puede utilizarse la endoscopia para determinar de forma objetiva la presencia de inflamación o si la respuesta al tratamiento no es clara.	√
- La remisión clínica y la respuesta clínica son las principales variables a considerar a la hora de valorar la eficacia de un fármaco anti-TNF $\alpha$ *.	√
- A falta de una indicación clínica, no se cuenta con suficientes datos que apoyen la evaluación sistemática de la cicatrización mucosa en la práctica clínica. Sin embargo, la evaluación de esta variable puede servir de guía para el ajuste del tratamiento.	√
<i>*Para cuantificar la remisión y respuesta clínica deberíamos utilizar alguno de los índices de actividad más importantes: Truelove y Witts, Mayo, Seo, Lichtiger o Walmsley.</i>	
<b>Cuándo el tratamiento es eficaz</b>	
Se considera que el tratamiento es eficaz cuando los pacientes han alcanzado la remisión clínica o la respuesta clínica en la semana 14 para infliximab, en las semanas 4-8 para adalimumab y en las semanas 10-14 para golimumab. No obstante, se deben tener en cuenta tanto la gravedad clínica como las características individuales del paciente.	√
En el caso de pacientes con CU grave refractaria a corticoides intravenosos, se recomienda evaluar la respuesta a los 4-7 días de iniciar el tratamiento con infliximab.	B
<b>Administración concomitante de inmunomoduladores</b>	
En pacientes en tratamiento con infliximab, el tratamiento concomitante con inmunomoduladores presenta beneficios clínicos, sin embargo, la evidencia disponible es limitada y no pueden establecerse recomendaciones claras en base a la misma*.	B
<i>*En el caso de adalimumab y golimumab no existe evidencia para establecer recomendaciones en cuanto a la administración concomitante de los mismos con inmunomoduladores.</i>	
<b>Tratamiento de mantenimiento</b>	
Se recomienda la terapia de mantenimiento con fármacos biológicos en pacientes con colitis ulcerosa, moderada-grave, que han respondido a la pauta de inducción.	A
El fármaco que se emplee en el tratamiento de mantenimiento debe ser el mismo con el que se alcanzó la remisión/respuesta clínica.	A
<b>Manejo de la pérdida de respuesta</b>	
En caso de pérdida de respuesta a adalimumab, se recomienda acortar el intervalo posológico (40 mg semanales en lugar de bisemanales)*.	C
<i>*Para infliximab y golimumab no existe evidencia sobre la intensificación del tratamiento y por lo tanto, no pueden establecerse recomendaciones al respecto.</i>	

<b>Tabla 1. Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con fármacos anti-TNF<math>\alpha</math> en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave (continuación)</b>	
<b>Desintensificación del tratamiento</b>	
En aquellos pacientes que recuperan la respuesta al tratamiento anti-TNF $\alpha$ mediante una estrategia de escalada de dosis, puede valorarse volver a administrar la pauta de mantenimiento habitual tras un período de remisión sostenida (clínica, biológica y endoscópica) de la enfermedad.	√
<b>Retirada del tratamiento</b>	
Se recomienda considerar la retirada de la terapia anti-TNF $\alpha$ en aquellos pacientes que se encuentren en remisión sostenida (clínica, biológica y endoscópica) tras al menos 1 año de tratamiento, valorando cada caso de forma individualizada, y teniendo en cuenta el curso previo de la enfermedad y la existencia de tratamiento inmunomodulador concomitante.	D
<b>Frecuencia de valoración de la eficacia y seguridad del tratamiento</b>	
Se recomienda que, los pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ sean valorados de forma frecuente, aproximadamente cada 3-6 meses, acortando dichos períodos si fuera necesario en función de las características individuales de cada paciente.	√
<b>Reintroducción del tratamiento</b>	
Se recomienda considerar la reintroducción del tratamiento anti-TNF $\alpha$ en aquellos pacientes que experimenten recidiva de la enfermedad tras su retirada.	√



## Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal, de etiología multifactorial, que afecta principalmente al colon. Se clasifica según su extensión en proctitis ulcerosa, colitis izquierda o colitis extensa; y según su severidad en colitis en remisión, leve, moderada o grave<sup>1</sup>.

Los síntomas de la enfermedad activa o de la recaída incluyen diarrea con sangre, necesidad urgente de defecar y dolor abdominal<sup>2</sup>.

La incidencia en Europa se estima de 1,5-20,3 casos por 100.000 personas/año<sup>3</sup>. Puede aparecer a cualquier edad, pero el pico de incidencia se encuentra entre los 15 y 25 años y entre los 55 y 65 años, siendo este último menor<sup>2</sup>.

El abordaje de esta patología se centra en el tratamiento de los síntomas activos, mejorar la calidad de vida y mantener la remisión de la enfermedad. El tratamiento de elección para la enfermedad activa depende de la severidad clínica, la extensión de la enfermedad y las preferencias del paciente, y puede incluir el uso de 5-aminosalicilatos (5-ASA), corticoesteroides, inmunosupresores y agentes biológicos. La cirugía puede considerarse como un tratamiento de emergencia de la colitis ulcerosa severa que no responde al tratamiento con fármacos<sup>2</sup>.

Actualmente, se dispone de tres fármacos anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab y golimumab) con indicación autorizada por la EMA en colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-MP) o AZA, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias (indicación recogida en ficha técnica de infliximab, adalimumab y golimumab)<sup>4-6</sup>. Las características de estos agentes biológicos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de los fármacos anti-TNF $\alpha$  autorizados por la EMA para el tratamiento de la colitis ulcerosa

FÁRMACO	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB	GOLIMUMAB
<b>Mecanismo de acción</b>	Anticuerpo monoclonal quimérico que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana del TNF $\alpha$ .	Anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente al TNF $\alpha$ y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF $\alpha$ en la superficie celular.	Anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF $\alpha$ humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF $\alpha$ a sus receptores.
<b>Indicaciones aprobadas</b>	Tratamiento de la CU activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-MP o AZA, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.		
<b>Posología recomendada</b>	<b>Inducción:</b> 5 mg/kg en semanas 0, 2 y 6. <b>Mantenimiento:</b> 5 mg/kg cada 8 semanas.	<b>Inducción:</b> 160 mg en semana 0, 80 mg en semana 2 y 40 mg en semanas 4 y 6. <b>Mantenimiento:</b> 40 mg en semanas alternas.	<i>Pacientes con peso corporal inferior a 80 kg:</i> <b>Inducción:</b> 200 mg en la semana 0 y 100 mg en la semana 2. <b>Mantenimiento:</b> 50 mg cada 4 semanas. <i>Pacientes con peso corporal superior o igual a 80 kg:</i> <b>Inducción:</b> 200 mg en la semana 0 y 100 mg en la semana 2. <b>Mantenimiento:</b> 100 mg cada 4 semanas.
<b>Vía de administración</b>	Perfusión IV.	Inyección SC.	Inyección SC.
<b>Presentación</b>	Vial 100 mg (polvo concentrado para solución de perfusión)	Jeringa precargada 40 mg (solución inyectable)	Pluma precargada 50 mg (solución inyectable)
<b>Coste unitario (PVP + IVA)*</b>	615,88 euros	563,79 euros	1.219,83 euros
<b>Coste por dosis para un paciente (70 kg) (PVP+ IVA)</b>	2.155,58 euros	563,79 euros	2.439,66 euros
<b>Coste tratamiento anual por paciente (70 kg), (PVP + IVA)</b>	Inducción: 6.466,74 euros Mantenimiento: 12.933,48 euros	Inducción: 4.510,32 euros Mantenimiento: 13.530,96 euros	Inducción: 7.318,98 euros Mantenimiento: 29.275,92 euros
<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	Janssen Biologics B.V.	AbbVie Ltd.	Janssen Biologics B.V.

CU: colitis ulcerosa; PVP: precio de venta al público; IV: intravenosa; IVA: impuesto sobre el valor añadido; SC: subcutánea; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

\* Según Bot PLUS 2.0. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacia (consultado 30/10/2013). Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>

## Justificación

La Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación y la Dirección del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) solicitaron a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) la constitución de un grupo de trabajo multidisciplinar para la elaboración de recomendaciones sobre el uso de los fármacos anti-TNF $\alpha$  (infiximab, adalimumab y golimumab) en pacientes adultos con colitis ulcerosa, de moderada a grave.

## Alcance

Este documento de recomendaciones aborda el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada-grave, en pacientes adultos; centrándose en la evaluación comparada de los fármacos anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab y golimumab), así como en el establecimiento de los criterios de inicio, monitorización, modificación y retirada del tratamiento. Quedan fuera de su alcance aquellas situaciones en las que no esté indicada la terapia anti-TNF $\alpha$ , así como el manejo de la colitis ulcerosa en la población pediátrica o en situaciones especiales.

Las recomendaciones están dirigidas a todos los profesionales sanitarios pertenecientes al SSPA implicados en el manejo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y especialmente, a médicos especialistas en aparato digestivo.

## Objetivo

El objetivo principal de este documento es establecer recomendaciones para el uso de los fármacos anti-TNF $\alpha$  indicados en la inducción y mantenimiento de la remisión, en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave. Estas recomendaciones estarán basadas en criterios de eficacia, seguridad y eficiencia, que garanticen una atención sanitaria de calidad, equitativa y acorde con los principios de uso racional de los medicamentos.

## Metodología

La metodología de trabajo para la elaboración de este documento se ha estructurado en las siguientes fases:

### 1. Constitución del grupo de trabajo

El grupo de trabajo se constituyó a petición de la Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación y de la dirección del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Dicho grupo estuvo integrado por diferentes profesionales pertenecientes al SSPA, entre los que se encontraban especialistas en Aparato Digestivo, Cirugía General y del Aparato Digestivo, y Farmacia Hospitalaria; así como expertos en evaluación de tecnologías sanitarias, documentación e información, y economía de la salud.

La coordinación y dirección del grupo de trabajo se realizó desde la AETSA.

### 2. Definición de las preguntas de investigación

En primer lugar, el grupo de trabajo identificó las principales áreas de incertidumbre en relación con el uso de los fármacos anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de colitis ulcerosa moderada-grave, en pacientes adultos. Posteriormente, se formularon las preguntas clínicas estructuradas en formato PICO, lo que permitió definir el tipo de paciente o población de interés, las alternativas clínicas disponibles y los resultados a medir.

### 3. Búsqueda bibliográfica, selección y lectura crítica

Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada para la eficacia, seguridad y eficiencia de los tres agentes biológicos en las principales bases de datos biomédicas. Las búsquedas se construyeron individualmente para cada base de datos, utilizando para cada una de ellas sus lenguajes controlados propios (cuando existían) y lenguaje natural. Tal y como se muestra en el Anexo 2, el margen temporal contemplado para dar respuesta a cada pregunta fue diferente, aunque en todos los casos la fecha de finalización de las estrategias fue octubre 2013.

Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE (a través de Ovid), EMBASE, *Cochrane Library*, el *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y la *Web of Science* (WOS). Además se revisaron otras plataformas como Pubmed (para detectar artículos aún no disponibles en MEDLINE (Ovid)) y *Clinical Trials*.

Para responder a los objetivos de inicio, monitorización y retirada del tratamiento, además se realizaron búsquedas en diversas páginas *web* que pudieran disponer de guías de práctica clínica: *Trip Database*, *Nacional Guideline Clearing House*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *GuiaSalud*, *Fisterra* y *The New Zealand Guidelines Group*.

Las estrategias de búsqueda se detallan en el Anexo 2.

Los criterios de inclusión establecidos para la selección de estudios fueron los siguientes:

- **Población:** pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave.
- **Intervención:** infliximab, adalimumab o golimumab.
- **Comparador:** agente biológico (infliximab, adalimumab o golimumab) distinto al administrado en el grupo intervención u otro comparador (común a los tres fármacos).
- **Resultados:** remisión clínica, respuesta clínica, curación de la mucosa, calidad de vida, eventos adversos, o resultados de coste-efectividad.
- **Diseño:** revisiones sistemáticas, metanálisis tradicionales, metanálisis en red, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas completas, guías de práctica clínica y ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Se llevó a cabo la selección, lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios, y se valoró la calidad de cada uno de los estudios incluidos en base a la escala pertinente en cada caso.

Para la evaluación de la eficacia comparada, previa realización de un metanálisis tradicional cuando fue necesario mediante el software EPIDAT<sup>7</sup>, se llevaron a cabo comparaciones indirectas de tratamientos (CIT) ajustadas en base a sus efectos relativos frente a un comparador común (placebo), siguiendo el método Bucher propuesto por Wells, *et al.*<sup>8</sup>. Esta metodología permite no romper la aleatorización dentro de cada ensayo, con lo que se evitan los sesgos de las comparaciones indirectas no ajustadas o *naïve* (en las que sólo se utilizan los resultados del grupo intervención, sin tener en cuenta el grupo control). Para el cálculo de la reducción relativa del riesgo (RRR) (IC 95 %) se utilizó la aplicación para CIT desarrollada por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)<sup>9</sup>.

En la exposición de los resultados de este estudio asumimos un nivel de significación para  $p < 0,05$ .

#### 4. Formulación de las recomendaciones

Para cada una de las áreas de incertidumbre identificadas, la AETSA proporcionó al grupo de trabajo un resumen de la evidencia científica disponible y un juicio ponderado de la misma, así como una propuesta de recomendación basada en lo anterior. Para ello se utilizó la metodología propuesta por el SIGN<sup>10</sup>. Para mayor detalle consultar el Anexo 3.

Cada miembro del grupo de trabajo revisó la propuesta de recomendaciones de forma individualizada, realizando las aportaciones pertinentes en cada caso. Dichas aportaciones fueron discutidas en el seno del grupo de trabajo, hasta llegar al acuerdo y aprobación de las recomendaciones definitivas. En caso de controversia o ausencia de evidencia, las recomendaciones se establecieron por consenso del grupo de trabajo.

## Resultados

### Elección del tratamiento

#### 1. ¿Presentan los tres medicamentos biológicos (infiximab, adalimumab y golimumab) una eficacia comparable en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave?

- a. ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor beneficio en la fase de inducción en pacientes naïve a agentes biológicos?
- b. ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor beneficio en la fase de mantenimiento en pacientes naïve a agentes biológicos?
- c. ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia en pacientes pretratados con los mismos?

Todos los agentes biológicos se evaluaron en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) pivotaes frente a placebo. Sin embargo, para comparar la eficacia relativa de los agentes biológicos en el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada a grave, lo idóneo es disponer de ECA de alta calidad que comparen directamente todas las alternativas disponibles, en este tipo de pacientes. En ausencia de este tipo de ensayos, para realizar estimaciones de la eficacia relativa, las comparaciones indirectas pueden ser una metodología válida si se cumplen los supuestos necesarios (similitud, ausencia de heterogeneidad y consistencia).

Para responder al objetivo de eficacia se utilizaron seis ECA, dos para infiximab (ACT 1 y ACT 2)<sup>11,12</sup>, dos para adalimumab (ULTRA 1 y ULTRA 2)<sup>13,14</sup> y dos para golimumab (PURSUIT-SC y PURSUIT-M)<sup>15,16</sup>. El diagrama de flujo de selección de artículos y los motivos de exclusión figuran en el Anexo 4.

La calidad de cada uno de los estudios incluidos, en base al instrumento CASPe, se detalla en el Anexo 5.

En el estudio de Rutgeerts, *et al.*<sup>11</sup> se muestran los resultados de dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ACT 1 y ACT 2) que evalúan la eficacia de infiximab para la terapia de inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con CU. Se incluyeron un total de 364 pacientes en cada uno de ellos, que fueron seguidos durante 54 semanas en ACT 1 y 30 semanas en ACT 2. La variable principal de eficacia fue, en ambos casos, la respuesta clínica en la semana 8. Por otra parte, en el estudio de Feagan, *et al.*<sup>12</sup> se detallan los resultados agregados de ambos ensayos para la calidad de vida (en base al cuestionario IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

En el caso de adalimumab, tanto ULTRA 1 como ULTRA 2 son dos ensayos randomizados, doble ciego y controlados con placebo. En ULTRA 1 se evaluó la eficacia de adalimumab en el período de inducción, se incluyó un total de 390 pacientes y la variable principal de eficacia fue la **remisión clínica en la semana 8**. Por otra parte, en ULTRA 2 se evaluó la eficacia de adalimumab en el período de mantenimiento y se incluyó un total de 494 pacientes.



Sin embargo, dado que podían incluirse pacientes previamente tratados con agentes biológicos, el subgrupo de pacientes *naïve* a biológicos (la población objeto de estudio) fue de 295. La variable principal de eficacia fue **remisión clínica en las semanas 8 y 52**.

Finalmente, para golimumab, PURSUIT-SC y PURSUIT-M evaluaron la eficacia de golimumab en el período de inducción y en el período de mantenimiento respectivamente. PURSUIT-SC integra datos de las fases II y III. Para la fase III se incluyó un total de 771 pacientes, que se siguieron durante 6 semanas y la variable principal de eficacia fue **respuesta clínica en la semana 6**. PURSUIT-M incluyó 464 pacientes y la variable principal de eficacia consistió en la **respuesta clínica mantenida hasta la semana 54**.

A fin de poder evaluar la eficacia comparada tanto en el período de inducción como en el período de mantenimiento se seleccionaron las variables clínicas relevantes y comunes en los estudios de los tres fármacos: remisión clínica, respuesta clínica, curación de la mucosa, y calidad de vida en las semanas 6-8 (inducción) y 52-54 (mantenimiento).

Los resultados de eficacia para las variables remisión clínica, respuesta clínica y curación de la mucosa de cada uno de los ensayos figuran en las tablas 3 y 4, en los períodos de inducción y mantenimiento respectivamente.

Respecto a la variable calidad de vida (según el cuestionario IBDQ), para infliximab, ésta mejora significativamente en la semana 8 en el grupo en tratamiento con infliximab (5 mg/kg) respecto al grupo control ( $p < 0,001$ ), y este beneficio se mantiene en las semanas 30 y 54 ( $p < 0,001$ )<sup>12</sup>. En el caso de adalimumab también mejora significativamente en el grupo tratamiento tanto en la semana 8 como en la 52 (siendo  $p = 0,004$  y  $p = 0,039$ , respectivamente)<sup>14</sup>. Para golimumab, únicamente hay disponibles resultados de la calidad de vida en la semana 6, que ponen de manifiesto que en el grupo tratamiento ésta mejora significativamente respecto al grupo control ( $p < 0,0001$ )<sup>15</sup>.

Los resultados de las comparaciones indirectas (Tabla 5) ajustadas para las variables seleccionadas (remisión clínica, respuesta clínica y curación de la mucosa) revelaron que:

- En el período de inducción, para la variable remisión clínica, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres fármacos anti-TNF $\alpha$ . Por tanto, pueden considerarse fármacos similares en estos términos.
- En el período de inducción, para las variables respuesta clínica y curación de la mucosa existen diferencias estadísticamente significativas entre infliximab y adalimumab.
- En el período de mantenimiento, para las variables remisión clínica, respuesta clínica y curación de la mucosa no existe diferencias estadísticamente significativas entre los tres fármacos anti-TNF $\alpha$ . Por tanto, pueden considerarse fármacos similares en estos términos.

<b>Tabla 3. Resultados de eficacia en el período de inducción</b> (semana 8 para infliximab y adalimumab; semana 6 para golimumab)									
	Remisión clínica			Respuesta clínica			Curación de la mucosa		
	Tratamiento	Placebo	RR (IC 95 %)	Tratamiento	Placebo	RR (IC 95 %)	Tratamiento	Placebo	RR (IC 95 %)
<b>INFLIXIMAB</b> (5 mg/kg semana 0, 2 y 6)									
Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 1)	47/121	18/121	2,61 (1,61 – 4,23)	84/121	45/121	1,87 (1,44 – 2,42)	75/121	41/121	1,83 (1,38 – 2,43)
Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 2)	41/121	7/123	5,95 (2,78 – 12,75)	78/121	36/123	2,2 (1,62 – 2,99)	73/121	38/123	1,95 (1,44 – 2,64)
Metanálisis	–	–	3,3 (2,19 – 4,96)	–	–	2 (1,64 – 2,44)	–	–	1,88 (1,53 – 2,32)
<b>ADALIMUMAB</b> (160 mg en semana 1; 80 mg en semana 2 y 40 mg en semanas 4 y 6)									
Reinisch, <i>et al.</i> 2011 (ULTRA 1)	24/130	12/130	2 (1,05 – 3,83)	71/130	58/130	1,22 (0,96 – 1,57)	61/130	54/130	1,13 (0,86 – 1,49)
Sandborn, <i>et al.</i> 2012 (ULTRA 2)	32/150	16/145	1,93 (1,11 – 3,37)	89/150	56/145	1,54 (1,20 – 1,96)	74/150	51/145	1,4 (1,07 – 1,84)
Metanálisis	–	–	1,96 (1,29 – 2,99)	–	–	1,37 (1,15 – 1,63)	–	–	1,26 (1,04 – 1,53)
<b>GOLIMUMAB</b> (200 mg en la semana 0 y 100 mg en semana 2)									
Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-SC)	48/257	16/256	2,99 (1,74 – 5,12)	133/257	76/256	1,74 (1,40 – 2,18)	111/257	73/256	1,51 (1,19 – 1,92)

<b>Tabla 4. Resultados de eficacia en el período de mantenimiento</b> (semana 54 para infliximab y golimumab; semana 52 para adalimumab)									
	Remisión clínica			Respuesta clínica			Curación de la mucosa		
	Tratamiento	Placebo	RR (IC 95 %)	Tratamiento	Placebo	RR (IC 95 %)	Tratamiento	Placebo	RR (IC 95 %)
<b>INFLIXIMAB</b> (5 mg/kg c/8 semanas)									
Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 1)	42/121	20/121	2,1 (1,31 – 3,36)	55/121	24/121	2,29 (1,52 – 3,45)	55/121	22/121	2,5 (1,63 – 3,83)
<b>ADALIMUMAB</b> (40 mg c/2 semanas)									
Sandborn, <i>et al.</i> 2012 (ULTRA 2)	33/150	18/145	1,77 (1,05 – 3,00)	55/150	35/145	1,52 (1,06 – 2,17)	47/150	28/145	1,62 (1,08 – 2,44)
<b>GOLIMUMAB</b> (50 mg c/4 semanas)									
Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-M)	50/151	34/154	1,50 (1,03 – 2,18)	–	–	–	–	–	–
<b>GOLIMUMAB</b> (100 mg c/4 semanas)									
Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-M)	51/151	34/154	1,53 (1,06 – 2,22)	–	–	–	–	–	–

Tabla 5. Resultados de las comparaciones indirectas ajustadas		
	Período de inducción	Período de mantenimiento
<b>Remisión clínica RR (IC 95 %)</b>	Infliximab vs. adalimumab: 1,68 (0,94-3,03) Infliximab vs. golimumab: 1,10 (0,56-2,17) Adalimumab vs. golimumab: 0,66 (0,33-1,30)	Infliximab vs. adalimumab: 1,19 (0,59-2,40) Infliximab vs. golimumab 50 mg: 1,40 (0,77-2,56) Infliximab vs. golimumab 100 mg: 1,37 (0,75-2,50) Adalimumab vs. golimumab 50 mg: 1,18 (0,62-2,25) Adalimumab vs. golimumab 100 mg: 1,16 (0,61-2,20)
<b>Respuesta clínica RR (IC 95 %)</b>	Infliximab vs. adalimumab: 1,46 (1,12-1,90) Infliximab vs. golimumab: 1,15 (0,85-1,55) Adalimumab vs. golimumab: 0,79 (0,59-1,04)	Infliximab vs. adalimumab: 1,51 (0,87-2,60)
<b>Curación de la mucosa RR (IC 95 %)</b>	Infliximab vs. adalimumab: 1,49 (1,12-1,98) Infliximab vs. golimumab: 1,25 (0,91-1,71) Adalimumab vs. golimumab: 0,83 (0,61-1,14)	Infliximab vs. adalimumab: 1,54 (0,86-2,79)

Para responder al objetivo de eficacia en pacientes pretratados con medicamentos biológicos únicamente se seleccionó un ECA para adalimumab (ULTRA 2)<sup>14</sup>. No se ha localizado evidencia ni para infliximab ni para golimumab.

En el estudio ULTRA 2, ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se evalúa la eficacia de adalimumab en el período de mantenimiento y se incluyeron un total de 494 pacientes. Los pacientes incluidos podían haber sido tratados previamente con fármacos anti-TNF $\alpha$ , así la randomización se estratificó en función de esta condición. El subgrupo de pacientes previamente tratados con fármacos anti-TNF $\alpha$  fue de 199 (de un total de 494). La variable principal de eficacia fue remisión clínica en las semanas 8 y 52.

En la Tabla 6 se detallan los resultados de eficacia para las variables remisión clínica, respuesta clínica, curación de la mucosa y calidad de vida en las semanas 8 (inducción) y 52 (mantenimiento):

**Tabla 6. Resultados de eficacia en pacientes previamente tratados con fármacos anti-TNF $\alpha$**

	Placebo (n=101)	Adalimumab (n=98)	p
Remisión clínica en la semana 8, n (%)	7 (6,9)	9 (9,2)	0,559
Remisión clínica en la semana 52, n (%)	3 (3,0)	10 (10,2)	0,039
Respuesta clínica en la semana 8, n (%)	29 (28,7)	36 (36,7)	0,228
Respuesta clínica en la semana 52, n (%)	10 (9,9)	20 (20,4)	0,038
Curación de la mucosa en la semana 8, n (%)	27 (26,7)	28 (28,6)	0,772
Curación de la mucosa en la semana 52, n (%)	10 (9,9)	15 (15,3)	0,250
Respondedores IBDQ en la semana 8, n (%)	9 (8,9)	17 (17,3)	0,078
Respondedores IBDQ en la semana 52, n (%)	37 (36,6)	42 (42,9)	0,370

En el período de inducción no existen diferencias estadísticamente significativas para las variables de eficacia seleccionadas entre el grupo en tratamiento con adalimumab y el grupo control.

En el período de mantenimiento sí existen diferencias significativas tanto para la variable principal (remisión clínica en la semana 52) como para la variable respuesta clínica, siendo superior el grupo en tratamiento con adalimumab. Sin embargo, no existen diferencias respecto a las variables curación de la mucosa y respondedores IBDQ.

**EN RESUMEN:**

<b>Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	
<b><i>Pacientes naïve</i></b>	
Infliximab a dosis de 5 mg/kg (semanas 0, 2, 6 y posteriormente c/8 semanas) es más eficaz que placebo tanto en el período de inducción como en el de mantenimiento (ACT 1 y ACT 2) <sup>11,12</sup> .	1++
Adalimumab a dosis de 160 mg (semana 0), 80 mg (semana 2) y posteriormente 40 mg c/2 semanas, es más eficaz que placebo tanto en el período de inducción como en el de mantenimiento (ULTRA 1 y ULTRA 2) <sup>13,14</sup> .	1++/1+
Golimumab a dosis de 200 mg (semana 0), 100 mg (semana 2) y 100 mg ó 50 mg c/4 semanas, es más eficaz que placebo tanto en el período de inducción como en el de mantenimiento (PURSUIT-SC y PURSUIT-M) <sup>15,16</sup> .	1++
Los análisis de comparaciones indirectas ajustadas revelan que no existe suficiente evidencia para sugerir diferencias entre los tres fármacos anti-TNF $\alpha$ .	–
<b><i>Pacientes pretratados</i></b>	
En el período de inducción para pacientes pretratados adalimumab no es más eficaz que placebo (ULTRA 2) <sup>14</sup> .	1+
En el período de mantenimiento para pacientes pretratados adalimumab presenta mayor eficacia que placebo para las variables remisión clínica y respuesta clínica, pero no para las variables curación de la mucosa y respondedores IBDQ (ULTRA 2) <sup>14</sup> .	1+
<b>Recomendación</b>	
<b><i>Pacientes naïve</i></b>	
Infliximab, adalimumab y golimumab se consideran alternativas válidas para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada-grave en pacientes adultos naïve a agentes biológicos, ya que han demostrado ser más eficaces que placebo tanto en el período de inducción como en el de mantenimiento.	A
Respecto a la eficacia comparada, no existe suficiente evidencia para sugerir diferencias entre los tres fármacos anti-TNF $\alpha$ .	B

**EN RESUMEN:** (continuación)

Recomendación	
<b>Pacientes pretratados</b>	
En pacientes previamente tratados con agentes biológicos, el tratamiento con adalimumab presenta beneficios clínicos. Sin embargo, la evidencia disponible es limitada y no pueden establecerse recomendaciones claras en base a la misma*.  *Para infliximab y golimumab no existe evidencia sobre la eficacia en pacientes pretratados con agentes biológicos. Por lo tanto, no pueden establecerse recomendaciones al respecto.	B

En el Anexo 6 (pacientes *naïve*) y en el Anexo 7 (pacientes pretratados) se recogen las tablas que sintetizan la evidencia disponible así como el juicio ponderado de dicha evidencia para la formulación de las recomendaciones.

## 2. ¿Presentan los tres medicamentos biológicos una seguridad comparable en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada- grave?

No se localizó ni evidencia directa, ni indirecta ajustada, que comparase la seguridad relativa de los tres medicamentos.

Con objeto de evaluar la seguridad a largo plazo se incluyeron para el análisis los tres ECA con una mayor duración de seguimiento: ACT 1 para infliximab<sup>11</sup>, ULTRA 2 para adalimumab<sup>14</sup> y PURSUIT-M para golimumab<sup>16</sup>.

Los tres fármacos fueron bien tolerados y presentaron un perfil de seguridad similar al del placebo.

Para infliximab, las variables de seguridad que presentaron diferencias significativas entre grupo tratamiento (a las dosis autorizadas por la EMA) y grupo control fueron: infecciones que requieren tratamiento antibiótico (32,2 % y 20,7 % respectivamente,  $p=0,01$ ), desarrollo de anticuerpos antinucleares (31,7 % y 7,4 % respectivamente,  $p<0,001$ ) y desarrollo de anticuerpos frente a la doble cadena de ADN (10,7 % y 0 % respectivamente,  $p<0,001$ ). Por otra parte, en el grupo en tratamiento con infliximab (5 mg/kg) un paciente desarrolló adenocarcinoma prostático y otro, displasia colónica. No se produjo ninguna muerte.

Para adalimumab, las variables de seguridad que presentaron diferencias significativas entre grupo tratamiento (a las dosis autorizadas por la EMA) y grupo control fueron: reacciones en el sitio de inyección (12,1 % y 3,8 % respectivamente,  $p<0,001$ ) y eventos adversos hematológicos (1,9 % y 0 % respectivamente,  $p=0,03$ ). Por otra parte, dos pacientes desarrollaron cáncer: uno carcinoma de células escamosas y otro cáncer gástrico. No se produjo ninguna muerte.

Por último, en el caso de golimumab cuatro pacientes desarrollaron cáncer; tres de ellos en el grupo en tratamiento con golimumab 100 mg c/4 semanas desde el inicio del tratamiento de mantenimiento y hasta la semana 54: uno, cáncer rectal, otro cáncer de tiroides y otro adenocarcinoma pulmonar; y uno en el brazo en tratamiento con placebo tanto en la inducción como en el mantenimiento (cáncer de mama). Se produjeron tres muertes (todas ellas en el brazo en tratamiento con 100 mg c/4 semanas desde el inicio del tratamiento de mantenimiento y hasta la semana 54): una por malnutrición y sepsis, otra por fallo cardíaco y otra por tuberculosis diseminada.

En la Tabla 7 se detallan las variables de seguridad comunes a los tres ECA: eventos adversos (EA), eventos adversos graves (EAG), EA que llevan a la discontinuación del tratamiento y EA infecciosos, a las 54 semanas para infliximab y golimumab y a las 52 semanas para adalimumab.

**Tabla 7. Resultados de seguridad** (semana 54 para infliximab y golimumab y semana 52 para adalimumab, a las dosis autorizadas por la EMA)

	EA	EAG	EA que conlleva discontinuación del tratamiento	EA infecciosos
<b>INFLIXIMAB</b>				
Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 1)	87,6 %	21,5 %	8,3 %	43,8 %
<b>ADALIMUMAB</b>				
Sandborn, <i>et al.</i> 2012 (ULTRA 2)	82,9 %	12,1 %	8,9 %	45,1 %
<b>GOLIMUMAB 50 mg</b>				
Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-M)	72,7 %	8,4 %	5,2 %	39 %
<b>GOLIMUMAB 100 mg</b>				
Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-M)	73,4 %	14,3 %	9,1 %	39 %
EA: Evento adverso; EAG: Evento adverso grave.				

En base a comparaciones indirectas no ajustadas:

- Los tres agentes biológicos presentan un porcentaje similar de EA (ligeramente inferior para golimumab a ambas dosis), EA que conllevan discontinuación del tratamiento (ligeramente inferior para golimumab 50 mg) y EA infecciosos (ligeramente inferior para golimumab a ambas dosis).
- Infliximab es el agente biológico que mayor porcentaje de EAG presenta.

**EN RESUMEN:**

<b>Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	
Tanto infliximab, adalimumab, como golimumab fueron bien tolerados y presentaron un perfil de seguridad similar al del placebo (ACT 1, ULTRA 2, PURSUIT-M) <sup>11,14,16</sup> .	1++/1+
En base a comparaciones indirectas no ajustadas podemos concluir que infliximab, adalimumab y golimumab presentan un perfil de seguridad similar.	-
<b>Recomendación</b>	
Infliximab, adalimumab y golimumab se toleran bien y presentan un perfil de seguridad similar al del placebo.	A
Respecto a la seguridad comparada, no existe suficiente evidencia para sugerir diferencias entre los tres fármacos anti-TNF $\alpha$ .	B

En el Anexo 8 se recogen las tablas que sintetizan la evidencia disponible así como el juicio ponderado de dicha evidencia para la formulación de las recomendaciones.

### 3. ¿Presentan los tres medicamentos biológicos una relación coste-eficacia comparable en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave?

En la búsqueda bibliográfica se localizó sólo un artículo<sup>18</sup> que incluía el análisis coste-efectividad de los fármacos biológicos infliximab y adalimumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada-grave<sup>a</sup>. No se ha localizado ningún trabajo de evaluación económica que incluya golimumab para el tratamiento de dicha patología.

El diagrama de flujo de selección de artículos y los motivos de exclusión figuran en el anexo 9. La calidad del estudio incluido, con base en el cuestionario CASPe, se detalla en el anexo 10. En el Anexo 11 se recogen las tablas que sintetizan la evidencia disponible.

Lofland, *et al.*<sup>18</sup> realizaron un análisis coste-efectividad de infliximab comparado con adalimumab en pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave desde la perspectiva del pagador privado en EE.UU. Para ello se llevó a cabo un modelo de coste por remisión usando los datos de eficacia clínica de infliximab del ECA ACT 1 y para adalimumab de ULTRA2. El modelo consideró tanto a los pacientes *naïve* como a todos los pacientes. Las variables de resultado fueron tanto la remisión clínica, como la remisión clínica prolongada<sup>b</sup> evaluadas a las semanas 8, 52 y 54 en concordancia con los ECA utilizados (eficacia incremental del tratamiento frente a placebo). Dicho estudio estuvo patrocinado por Janssen Biologics B.V. (laboratorio que comercializa infliximab).

Los costes incluidos en el modelo fueron los de la medicación (calculados multiplicando el coste unitario por el número de dosis recibidas, según datos de la literatura) y el coste de administración para el caso de infliximab. El coste unitario de medicación de infliximab fue de 773,97 \$ para el vial de 100 mg y el de adalimumab de 1.024,31 \$ por 40 mg inyectables. Los datos fueron obtenidos de la base de datos de “*hole sale acquisition cost*” (WAC) de septiembre de 2012. Para el cálculo del coste de infliximab, se consideró que los pacientes tendrían de media 80 kg de peso. Por tanto, el coste de cada inyectable de infliximab fue (5 mg/kg x 80 kg x 773 \$/100 mg vial) de 3.095,88 \$. Así, el coste de infliximab a las semanas 8, 52 y 54 fue de 9.288 \$, 24.767 \$ y 24.767 \$ respectivamente. Para adalimumab, el coste de medicación a las semanas 8, 52 y 54 fue de 8.194 \$, 30.729 \$ y 31.754 \$ respectivamente. El coste de administración de infliximab fue obtenido de la literatura y fijado en 771 \$, 2.056 \$ y 2.056 \$ a las semanas 8, 52 y 54 respectivamente. El coste total de infliximab fue, por tanto, la suma del coste de la medicación y de administración (10.059 \$, 26.832 \$ y 26.832 \$).

Los resultados mostraron que el coste por remisión clínica para pacientes *naïve* con infliximab y adalimumab fue de 42.086 \$ vs. 79.558 \$ para la semana 8, de 147.379 \$ vs. 320.097 \$ para la semana 52 y de 147.379 \$ vs. 330.767 \$ para la semana 54.

El coste por remisión clínica para todos los pacientes fue de 42.086 \$ para infliximab vs. 113.812 \$ de adalimumab a la semana 8, 147.379 \$ vs. 349.197 \$ a la semana 52 y 147.379 \$ vs. 360.836 \$ a la semana 54.

<sup>a</sup> También se localizó un póster (Morais AD *et al* 2013) publicado en la revista “*Value in Health*” que evaluó el coste-efectividad de infliximab y adalimumab en el tratamiento de la colitis-ulcerosa desde la perspectiva del sistema sanitario público brasileño. Los autores concluyeron que con infliximab el NNT para la remisión clínica era menor así como el coste por NNT a las semanas 8 y 52/54 comparado con adalimumab, independientemente del subgrupo de pacientes considerados (*naïve* o todos los pacientes).

<sup>b</sup> Para infliximab, la remisión clínica prolongada se definió como los pacientes que se encontraban en remisión a las semanas 8, 30 y 54, y para adalimumab como los pacientes que lograban la remisión a las semanas 8 y 52.



El coste por remisión clínica prolongada para pacientes *naïve* con infliximab y adalimumab fue de 203.205 \$ vs. 682.873 \$, mientras que el coste por remisión clínica prolongada para todos los pacientes fue de 203.205 \$ con infliximab vs. 698.393 \$ para adalimumab.

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad univariante cambiando el precio de administración de infliximab. Los resultados mostraron en todos los casos que infliximab seguía manteniendo un coste más bajo que adalimumab.

Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de coste por número necesario a tratar (NNT). El NNT fue calculado para la remisión clínica de adalimumab e infliximab comparados con su grupo control en los ECA correspondientes. El coste por NNT fue calculado multiplicando el NNT por el coste total de la terapia a las semanas 8, 52 y 54. El análisis de coste por NNT reveló que infliximab obtenía un NNT y un coste por NNT más bajo que adalimumab.

En la Tabla 8 se sintetizan los resultados del modelo base.

Los autores concluyeron que infliximab tenía un menor coste por remisión y menor coste por remisión prolongada que adalimumab para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada- grave.

<b>Tabla 8. Resultados del caso base de coste por remisión clínica y coste por remisión clínica prolongada en el trabajo de Lofland, et al.</b>						
	8 semanas		52 semanas		54 semanas	
	Adalimumab	Infliximab	Adalimumab	Infliximab	Adalimumab	Infliximab
<b>Coste por remisión clínica de pacientes <i>naïve</i></b>	79.558 \$	42.086 \$	320.097 \$	147.379 \$	330.767 \$	147.379 \$
<b>Coste por remisión clínica de todos los pacientes</b>	113.812 \$	42.08 \$	349.197 \$	147.379 \$	360.836 \$	147.379 \$
<b>Coste por remisión clínica prolongada de pacientes <i>naïve</i></b>					682.873 \$	203.205 \$
<b>Coste por remisión clínica prolongada de todos los pacientes</b>					698.873 \$	203.2054 \$

En vista a las recomendaciones de eficacia y seguridad, que establecen que infliximab, adalimumab y golimumab se consideran alternativas válidas para el tratamiento de inducción y de mantenimiento de la colitis ulcerosa moderada-grave en pacientes adultos, que los tres agentes biológicos se toleran bien y presentan un perfil de seguridad similar, y por tanto, podría utilizarse cualquiera de ellos, se ha realizado un **análisis de minimización de costes**<sup>c</sup>, adaptado al SSPA.

<sup>c</sup> El estudio de minimización de costes se usa cuando se comparan terapias, fármacos en este caso, con exactamente la misma eficacia. Dado que no hay diferencias en las consecuencias de las intervenciones, el objetivo es identificar la alternativa con un coste más bajo, es decir, buscar la opción más barata.

Únicamente se han incluido en el análisis los costes farmacológicos de los tres tratamientos, basados en los precios de los fármacos obtenidos a través de Bot Plus.

La Tabla 10 recoge la dosis aplicadas para cada agente, el coste unitario (PVP+IVA), y el coste del tratamiento/año. Para infliximab se han considerado tres alternativas, que el peso medio de los pacientes fuese de 70 kg sin optimización de los viales, de 70 kg con optimización de viales, y de 100 kg. Para golimumab se han contemplado los dos posibles regímenes de mantenimiento en base a la ficha técnica (<80 kg: 50 mg c/4 semanas y >80 kg: 100 mg c/4 semanas). Como golimumab aún no tiene precio autorizado para esta indicación, se ha establecido un supuesto adicional que contempla la opción de que el precio de golimumab sea rebajado en un 20 % para esta indicación.

Los resultados muestran que, teniendo en cuenta los precios máximos autorizados y los costes farmacológicos únicamente, adalimumab es el tratamiento más económico, con un coste de 15.786,12 € anuales. Para pacientes con un peso inferior a 70 kg y aprovechando los viales, infliximab sería una opción también competitiva. Por último, golimumab, sólo con una rebaja en su precio de al menos el 20 %, sería un tratamiento eficiente si se utiliza para tratar a pacientes con un peso inferior a 80 kg. Para los pacientes con un peso superior a 80 kg, golimumab, aún suponiendo la bajada de precio del 20 %, seguiría siendo menos económico que el resto de alternativas.

<b>Tabla 10. Coste de los fármacos biológicos adalimumab, infliximab y golimumab</b>			
<b>Agente biológico</b>	<b>Dosis</b>	<b>Precio (€) (PVP + IVA)*</b>	<b>Coste tratamiento/ año (€)</b>
Adalimumab	160 mg (semana 0) + 80 mg (semana 2) + 40 mg/2 semanas (desde semana 4)	563,79 (jeringa 40 mg)	15.786,12
Infliximab	5 mg/kg (70 kg: 400 mg sin aprovechar los viales) Semanas 0, 2 y 6, después cada 8 semanas	615,88 (vial 100 mg)	19.708,16
Infliximab	5 mg/kg (70 kg: 350 mg aprovechando los viales) Semanas 0, 2 y 6, después cada 8 semanas	615,88 (vial 100 mg)	17.244,64
Infliximab	5 mg/kg (100 kg: 500 mg) Semanas 0, 2 y 6, después cada 8 semanas	615,88 (vial 100 mg)	24.635,2
Golimumab (<80 kg)	200 mg (semana 0) + 100 mg (semana 2) + 50 mg c/4 semanas (desde semana 6)	1.219,83 (vial 50 mg)	19.517,28
Golimumab (>80 kg)	200 mg (semana 0) + 100 mg (semana 2) + 100 mg c/4 semanas (desde semana 6)	1.219,83 (vial 50 mg)	31.715,58
Golimumab (<80 kg). Supuesto: 20 % rebaja de precio	200 mg (semana 0) + 100 mg (semana 2) + 50 mg c/4 semanas (desde semana 6)	975,86 (vial 50 mg)	15.613,82
Golimumab (>80 kg). Supuesto: 20 % rebaja de precio	200 mg (semana 0) + 100 mg (semana 2) + 100 mg c/4 semanas (desde semana 6)	975,86 (vial 50 mg)	25.372,46
* Según BOTPLUS. Adalimumab: inducción 160 mg (semana 0) 4 dosis de 40 mg + 80 mg (semana 2) 2 dosis de 40 mg + mantenimiento 40 mg (desde semana 4 cada 2 semanas) 22 dosis de 40 mg. Infliximab: inducción 3 dosis 5 mg/kg (semana 0, 2 y 6) + mantenimiento 5 mg/kg (desde semana 14) 5 dosis. Golimumab (<80 kg): inducción 200 mg (semana 0) 4 dosis de 50 mg + 100 mg (semana 2) 2 dosis de 50 mg + mantenimiento 50 mg (desde semana 6 cada 4 semanas) 10 dosis de 50 mg. Golimumab(>80 kg): inducción 200 mg (semana 0) 4 dosis de 50 mg + 100 mg (semana 2) 2 dosis de 50 mg + mantenimiento 100 mg (desde semana 6 cada 4 semanas) 20 dosis de 50 mg.			

**EN RESUMEN:**

Sobre la base de la escasa evidencia localizada, y a las limitaciones de nuestro análisis, se recomienda utilizar el tratamiento con el fármaco más económico en cada caso (salvo circunstancias individuales del paciente que lo impidan), valorando los siguientes aspectos para determinar el coste del tratamiento: coste por dosis (en función del peso del paciente y del precio de adquisición de los medicamentos), posología administrada y costes derivados de la administración.	D
---	---

**4. ¿Cuál debería ser la alternativa de primera elección en aquellos pacientes en los que esté indicado el uso de los fármacos anti-TNF $\alpha$ ?**

Teniendo en cuenta la evidencia identificada en las tres preguntas anteriores, el grupo de trabajo establece la siguiente recomendación:

Dado que no es posible establecer la superioridad de un fármaco sobre otro, en términos de eficacia y seguridad, se recomienda iniciar la terapia anti-TNF $\alpha$ atendiendo a los criterios de eficiencia.	√
---	---

## Monitorización del tratamiento

Para responder a las preguntas relacionadas con los criterios de inicio, monitorización y retirada del tratamiento, se seleccionaron un total de 7 guías de práctica clínica<sup>1-2, 20-25</sup>.

El diagrama de flujo de selección de artículos y los motivos de exclusión figuran en el Anexo 12.

La calidad de las guías, medida mediante el instrumento AGREE se explicita en el Anexo 13.

**5. ¿En qué situaciones estaría indicado el inicio del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave?**

La indicación aprobada por la EMA tanto para infliximab, adalimumab como golimumab es: colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides, 6-MP o AZA, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias<sup>4-6</sup>.

Estos criterios coinciden con los criterios de inclusión de los ECA seleccionados: ACT1, ACT2, ULTRA1, ULTRA2, PURSUIT-SC y PURSUIT-M<sup>11-16</sup>.

Por otra parte, las recomendaciones de la guía GETECCU 2013<sup>1</sup>, del *Second European evidence-based consensus 2012*<sup>24</sup>, del *London Position Statement 2011*<sup>25</sup> y de SIGE-IG-IBD 2011<sup>22</sup> van en la misma línea. Además tanto el *Toronto Consensus Statement 2012*<sup>20</sup>, la guía de la *British Society of Gastroenterology 2013*<sup>23</sup>, como el *Second European evidence-based consensus 2012*<sup>24</sup> plantean la posibilidad de tratar a los pacientes con CU severa refractarios a corticoides intravenosos con ciclosporina o infliximab. Esta posibilidad es matizada por el NICE 2013<sup>2</sup>, que señala que infliximab sólo estaría indicado en aquéllos pacientes en los que la ciclosporina no es efectiva o está contraindicada. La guía GETECCU 2013<sup>1</sup> recomienda también la administración de infliximab o adalimumab en situación de corticodependencia. Por último, la guía de la *British Society of Gastroenterology 2013*<sup>23</sup> recomienda el uso de

infliximab como terapia puente al tratamiento con inmunosupresores (aunque no hace explícita la evidencia en la que se basa), siendo esta indicación apoyada por el *London Position Statement 2011*<sup>25</sup>, que establece que los pacientes con CU refractaria a corticoides intravenosos que han respondido a infliximab pueden tener respuesta prologada a inmunomoduladores orales sin necesidad de retratamiento (evidencia escasa).

En base a todo lo anterior, el grupo de trabajo establece como criterios para el inicio del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ :

- Pacientes con CU moderada-grave, en pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-MP o AZA, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.
- Pacientes con CU grave, refractaria a corticoides administrados a dosis plenas, por vía intravenosa. En este escenario clínico, la ciclosporina puede ser una alternativa eficaz a infliximab, principalmente en pacientes que no han recibido previamente inmunosupresores, si no existen contraindicaciones para su empleo y si es factible su uso en el hospital<sup>d</sup>.
- Pacientes con CU moderada-grave, dependiente de corticoides, tras fracaso o intolerancia a inmunosupresores tiopurínicos<sup>d</sup>.

**EN RESUMEN:**

<b>Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	
Los fármacos anti-TNF $\alpha$ han demostrado su eficacia en pacientes con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias <sup>11-16</sup> .	1++
Las GPC recomiendan su uso en el escenario anterior, así como en pacientes con CU grave, refractaria a corticoides administrados a dosis plenas (vía intravenosa) y en pacientes CU moderada-grave, dependiente de corticoides <sup>1-2,20-25</sup> .	1++/4
<b>Recomendación</b>	
Pacientes con CU moderada-grave, en pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-MP o AZA, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.	A
Pacientes con CU grave, refractaria a corticoides administrados a dosis plenas, por vía intravenosa. En este escenario clínico, la ciclosporina puede ser una alternativa eficaz a infliximab, principalmente en pacientes que no han recibido previamente inmunosupresores, si no existen contraindicaciones para su empleo y si es factible su uso en el hospital*.	A
Pacientes con CU moderada-grave, dependiente de corticoides, tras fracaso o intolerancia a inmunosupresores tiopurínicos*.	B
*Antes de iniciar tratamiento con anti-TNF $\alpha$ , debería valorarse la opción de colectomía.	

En el Anexo 14 se recogen las tablas que sintetizan la evidencia disponible así como el juicio ponderado de dicha evidencia para la formulación de las recomendaciones.

<sup>d</sup> Antes de iniciar tratamiento con anti-TNF $\alpha$ , debería valorarse la opción de colectomía.

**6. ¿Qué criterios podrían utilizarse para valorar la eficacia del tratamiento con los fármacos anti-TNF $\alpha$ ?**

La información obtenida de las guías de práctica clínica seleccionadas es muy limitada, y, por lo tanto, no hay evidencia clara al respecto.

En la guía de práctica clínica SIGE-IB-IBD 2011, se recomienda utilizar el Índice de *Truelove y Witts* modificado como índice para evaluar la actividad de la CU, aunque se matiza que el índice *Mayo* podría preferirse debido a la importancia que se le ha concedido últimamente a la curación de la mucosa. Por otra parte, recomienda evaluar la calidad de vida (en base al cuestionario IBDQ), y señala que esta constituye normalmente una variable secundaria en los estudios<sup>22</sup>.

Sobre la base de la experiencia clínica y del consenso del grupo de trabajo, se considera que el éxito del tratamiento se debería evaluar en función de los signos y síntomas clínicos, junto con los marcadores biológicos habituales (PCR y calprotectina fecal). Los signos y síntomas del paciente se pueden evaluar en base alguno de los índices de actividad más importantes, como: *Truelove y Witts*, *Mayo*, *Seo*, *Lichtiger* o *Walmsley*<sup>1</sup>. Por otra parte, las variables principales a considerar serían la remisión clínica o la respuesta clínica. También puede utilizarse la endoscopia para determinar de forma objetiva la presencia de inflamación o si la respuesta al tratamiento no es clara. Sin embargo, a falta de una indicación clínica, no se cuenta con suficientes datos que apoyen la evaluación sistemática de la cicatrización mucosa en la práctica clínica. La evaluación endoscópica puede servir de guía para el ajuste del tratamiento. Otra variable válida, pero opcional, para valorar la eficacia, sería la calidad de vida.

Así, se establecen las siguientes recomendaciones:

El éxito del tratamiento se debería evaluar en función de los signos y síntomas clínicos, junto con los marcadores biológicos habituales (PCR y calprotectina fecal). También puede utilizarse la endoscopia para determinar de forma objetiva la presencia de inflamación o si la respuesta al tratamiento no es clara.	√
La remisión clínica y la respuesta clínica son las principales variables a considerar a la hora de valorar la eficacia de un fármaco anti-TNF $\alpha$ *. <i>*Para cuantificar la remisión y respuesta clínica deberíamos utilizar alguno de los índices de actividad más importantes: Truelove y Witts, Mayo, Seo, Lichtiger o Walmsley<sup>1</sup>.</i>	√
A falta de una indicación clínica, no se cuenta con suficientes datos que apoyen la evaluación sistemática de la cicatrización mucosa en la práctica clínica. Sin embargo, la evaluación de esta variable puede servir de guía para el ajuste del tratamiento.	√

**7. ¿Cuándo se considera que el tratamiento es eficaz?**

En la ficha técnica de infliximab<sup>4</sup> se indica que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es, con tres dosis. En el caso de adalimumab<sup>5</sup>, la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 2-8 semanas de tratamiento. Y, para golimumab<sup>6</sup> la respuesta clínica se alcanza habitualmente dentro de las 12-14 semanas de tratamiento (después de 4 dosis). Se deberá considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Por otra parte, en los ECA incluidos, la variable principal del estudio: remisión o respuesta clínica se evalúa a las 8 semanas para infliximab y adalimumab y a las 6 semanas para golimumab<sup>11,13-16</sup>; es decir tras el período de inducción.

De acuerdo con la experiencia clínica y el consenso del grupo de trabajo, se considera razonable determinar si el tratamiento es eficaz o no, en la semana 14 para infliximab, en las semanas 4-8 para adalimumab y en las semanas 10-14 para golimumab. Dichos períodos se consideran adecuados en por que el paciente ya ha recibido el ciclo de inducción y se dispone de margen suficiente para que el fármaco llegue a hacer efecto. No obstante, se deben tener en cuenta tanto la gravedad clínica como las características individuales del paciente.

Finalmente, las GPC<sup>20,22-24</sup> coinciden en recomendar evaluar la respuesta a infliximab a los 4-7 días de iniciar el tratamiento con el mismo para pacientes con CU grave refractarios a corticoides intravenosos, con el fin de evitar el retraso de la cirugía si ésta fuera necesaria.

**EN RESUMEN:**

<b>Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	
Los ECA incluidos coinciden en evaluar la eficacia de los fármacos anti-TNF $\alpha$ , en términos de remisión/respuesta clínica tras el período de inducción <sup>11,13-16</sup> .	1++
Las GPC recomiendan evaluar la respuesta a infliximab en el margen de 4-7 días tras iniciar el tratamiento en pacientes con CU grave refractaria a corticoides intravenosos <sup>20,22-24</sup> .	1+/4
En base a la experiencia clínica y al consenso del grupo de trabajo, se establecen los criterios para determinar cuándo el tratamiento es eficaz.	-
<b>Recomendación</b>	
Se considera que el tratamiento es eficaz cuando los pacientes han alcanzado la remisión clínica o la respuesta clínica en la semana 14 para infliximab, en las semanas 4-8 para adalimumab y en las semanas 10-14 para golimumab. No obstante, se deben tener en cuenta tanto la gravedad clínica como las características individuales del paciente.	√
En el caso de pacientes con CU grave refractaria a corticoides intravenosos, se recomienda evaluar la respuesta a los 4-7 días de iniciar el tratamiento con infliximab.	B

En el Anexo 15 se recogen las tablas que sintetizan la evidencia disponible así como el juicio ponderado de dicha evidencia para la formulación de las recomendaciones.

**8. ¿Se podría considerar la administración concomitante de inmunomoduladores?**

Las GPC no establecen recomendaciones concretas que den respuesta a esta cuestión, aunque varias de ellas referencian el tema. Concretamente, en el *Second European evidence-based consensus 2012*<sup>24</sup> detallan los resultados preliminares del ECA UC-SUCCESS; y en la guía de práctica clínica SIGE-IB-IBD 2011<sup>22</sup> se plantea la posibilidad de administrar infliximab en combinación con inmunosupresores, aunque el análisis de subgrupos de los ECA ACT y datos de un estudio unicéntrico retrospectivo pusieron de manifiesto que dicha combinación no muestra mayores beneficios. En esta última se señala además, que puede incrementarse el riesgo de infecciones oportunistas y la tasa de linfoma de células T hepatoesplénico.

Los resultados del ECA UC-SUCCESS<sup>35</sup> han sido recientemente publicados. Se trata un ensayo aleatorizado y doble ciego con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de 16 semanas de tratamiento con infliximab monoterapia, azatioprina monoterapia o terapia

combinada infliximab-azatioprina. Se incluyó para el análisis un total de 231 pacientes, aunque el tamaño muestral previsto inicialmente fue de 600 pacientes; debiéndose esto a la interrupción temprana del ensayo (tras la fase inicial de aleatorización estaba prevista la evaluación del tratamiento de mantenimiento en un ensayo abierto, pero se canceló debido a la publicación del RESTORE 2, que puso de manifiesto una mayor incidencia de reacciones graves a la infusión de infliximab en pacientes que recibían un régimen intermitente de infliximab). La variable principal fue la proporción de pacientes con remisión clínica libre de corticoesteroides en la semana 16.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 11. Para la variable principal (remisión clínica libre de corticoesteroides en la semana 16), el brazo en tratamiento combinado con INF/ADA muestra mayores beneficios estadísticamente significativos que los brazos en tratamiento con INF o AZA monoterapia ( $p=0,017$  y  $0,032$  respectivamente). Entre los dos brazos en monoterapia no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,813$ ).

Respecto a las variables de eficacia secundaria:

- La respuesta clínica en la semana 16 fue significativamente superior en el brazo en tratamiento combinado respecto a los brazos en monoterapia ( $p=0,001$ ).
- La curación de la mucosa en la semana 16 fue significativamente superior en el brazo en tratamiento combinado respecto al brazo en tratamiento con azatioprina ( $p=0,001$ ) pero no frente al brazo en tratamiento con infliximab ( $p=0,295$ ).
- La mejoría en la calidad de vida fue superior para el brazo en tratamiento combinado respecto a los brazos en tratamiento con monoterapia infliximab o azatioprina ( $p=0,004$  y  $<0,001$  respectivamente).

<b>Tabla 11. Resultados de eficacia del ECA UC-SUCCESS en la semana 16</b>			
	<b>INF (n=77)</b>	<b>AZA (n=76)</b>	<b>INF/AZA (n=78)</b>
Remisión clínica libre de corticoesteroides n (%)	17 (22,1 %)	18 (23,7 %)	31 (39,7 %)
Respuesta clínica n (%)	53 (68,8 %)	38 (50 %)	60 (76,9 %)
Curación de la mucosa n (%)	42 (54,6 %)	28 (36,8 %)	49 (62,8 %)
INF: infliximab; AZA: azatioprina.			

**EN RESUMEN:**

<b>Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	
El tratamiento combinado con infliximab/azatioprina en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave presenta una mayor remisión libre de corticosteroides estadísticamente significativa en la semana 16 respecto al tratamiento en monoterapia con infliximab o azatioprina <sup>35</sup> .	1+
Para las variables secundarias, tanto la respuesta clínica, la curación de la mucosa, como la calidad de vida fueron superiores para el brazo en tratamiento combinado respecto a los brazos en tratamiento con monoterapia infliximab o azatioprina (a excepción del tratamiento combinado frente a monoterapia infliximab para la variable curación de la mucosa, en la que no hubo diferencias ambos brazos) <sup>35</sup>	1+



**EN RESUMEN:** (continuación)

<b>Recomendación</b>	
En pacientes en tratamiento con infliximab, el tratamiento concomitante con inmunomoduladores presenta beneficios clínicos, sin embargo, la evidencia disponible es limitada y no pueden establecerse recomendaciones claras en base a la misma*. <i>*En el caso de adalimumab y golimumab no existe evidencia para establecer recomendaciones en cuanto a la administración concomitante de los mismos con inmunomoduladores.</i>	B

En el Anexo 16 se recogen las tablas que sintetizan la evidencia disponible así como el juicio ponderado de dicha evidencia para la formulación de las recomendaciones.

**9. ¿En qué casos estaría indicado el tratamiento de mantenimiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ ?**

Las GPCs incluidas aportan recomendaciones respecto a infliximab, pero no para adalimumab ni golimumab, por tratarse de fármacos más recientes. La mayoría<sup>1,22,24,25</sup> coinciden en recomendar el tratamiento de mantenimiento con infliximab en pacientes con CU moderada-grave refractaria a la terapia convencional siempre y cuando los pacientes hayan respondido previamente al período de inducción con el mismo. Dichas recomendaciones se basan en ECA de alta calidad (ACT 1 y ACT 2). La *British Society of Gastroenterology 2013*<sup>23</sup> discrepa con las anteriores en base a que analiza la baja remisión libre de esteroides tras un año y los datos limitados respecto a la necesidad de colectomía.

Por otra parte, teniendo en cuenta los resultados de la eficacia y seguridad en el período de mantenimiento para los tres fármacos anti-TNF $\alpha$ , en base a los ECA ACT 1, ULTRA 2 y PURSUIT-M<sup>11,14,16</sup> (preguntas 1 y 2 del presente documento), es razonable su utilización a largo plazo.

**EN RESUMEN:**

<b>Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	
Las GPC recomiendan el tratamiento de mantenimiento con infliximab en pacientes con CU moderada-grave refractaria a la terapia convencional que han respondido al tratamiento de inducción con el mismo <sup>1,22,24,25</sup> .	1++/1+
Los ECA ACT 1, ULTRA 2 y PURSUIT-M ponen de manifiesto la eficacia y la seguridad de infliximab, adalimumab y golimumab en el período de mantenimiento <sup>11,14,16</sup> .	1++/1+
<b>Recomendación</b>	
Se recomienda la terapia de mantenimiento con fármacos biológicos en pacientes con colitis ulcerosa, moderada-grave, que han respondido a la pauta de inducción.	A
El fármaco que se emplee en el tratamiento de mantenimiento debe ser el mismo con el que se alcanzó la remisión/respuesta clínica.	A

En el Anexo 17<sup>e</sup> se recogen las tablas que sintetizan la evidencia disponible así como el juicio ponderado de dicha evidencia para la formulación de las recomendaciones.

<sup>e</sup> La evidencia que procede de los ensayos ACT 1, ULTRA 2 y PURSUIT-M se detalla en los Anexos 6 y 8, correspondientes a las preguntas 1 y 2 del presente documento.

### 10. ¿Cómo podría manejarse la pérdida de respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ ?

En la ficha técnica de adalimumab<sup>5</sup> se establece que, en aquellos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta, puede ser beneficioso un aumento en la frecuencia de la dosificación a 40 mg semanales. Esta recomendación se basa en un estudio de extensión abierto a largo plazo<sup>3</sup> de ULTRA 1 y ULTRA 2.

En dicho estudio de extensión los pacientes fueron incluidos (día 1) en la semana 52 de los estudios ULTRA 1 y ULTRA 2 y pudieron participar durante 240 semanas. Una vez incluidos recibieron (abierto) adalimumab 40 mg bisemanal. Si no presentaban respuesta durante el estudio o presentaban respuesta pero después sufrían brotes, se les podía incrementar la dosis a 40 mg semanal, pero no antes de la semana 12 de visita. Aquellos pacientes que continuaban mostrando respuesta inadecuada o presentaban brotes de nuevo, discontinuaron el estudio.

Un total de 354/978 (38,2 %) de los pacientes requirieron escalada de dosis. Según el análisis de la última observación registrada, en base a la puntuación Mayo, el 15,7 % de los pacientes presentó remisión clínica y el 34,2 % consiguió respuesta clínica tras 52 semanas de tratamiento semanal con adalimumab. Estas tasas se mantuvieron hasta la semana 100 (16 % y 33,1 %, respectivamente).

Entre los pacientes que requirieron escalada de dosis, la disminución media en la puntuación Mayo en la semana 12 respecto a la basal fue de  $-0,7 \pm 3,38$ , que mejoró en la semana 52 ( $-1,8 \pm 3,58$ ) y se mantuvo hasta la semana 100 ( $-1,8 \pm 3,60$ ).

En el caso de infliximab y golimumab no se establece en la ficha técnica ninguna recomendación al respecto, ni se ha localizado evidencia disponible.

En las guías seleccionadas no se establecen recomendaciones para el manejo de los fármacos anti-TNF $\alpha$  en caso de pérdida de respuesta a los mismos en pacientes con colitis ulcerosa.

#### EN RESUMEN:

Calidad o nivel de la evidencia científica	
En aquellos pacientes que experimentan una disminución de su respuesta a adalimumab 40 mg bisemanal, puede ser beneficioso un aumento en la frecuencia de la dosificación a 40 mg semanales <sup>3</sup> .	2++
Recomendación	
En caso de pérdida de respuesta a adalimumab, se recomienda acortar el intervalo posológico (40 mg semanales en lugar de bisemanales)*. <i>*Para infliximab y golimumab no existe evidencia sobre la intensificación del tratamiento y por lo tanto, no pueden establecerse recomendaciones al respecto.</i>	C

**11. En pacientes que han requerido una intensificación del tratamiento para manejar la pérdida de respuesta al mismo, ¿se debe considerar la desintensificación tras un período de remisión sostenida de la enfermedad?**

No se ha localizado evidencia que dé respuesta a esta pregunta de investigación.

En base a la experiencia clínica y al consenso del grupo de trabajo se establece la siguiente recomendación:

En aquellos pacientes que recuperan la respuesta al tratamiento anti-TNF $\alpha$ mediante una estrategia de escalada de dosis, puede valorarse volver a administrar la pauta de mantenimiento habitual tras un período de remisión sostenida (clínica, biológica y endoscópica) de la enfermedad.	√
--	---

**12. ¿Se podría considerar la retirada del tratamiento anti-TNF $\alpha$  en caso de respuesta sostenida?**

La guía del *London Position Statement 2011*<sup>25</sup> plantea suspensión del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes que han respondido a 12 meses de tratamiento, en los que deben valorarse los beneficios de continuar con el tratamiento frente a los riesgos de la interrupción. No obstante, explicita que no hay evidencia que la apoye.

Por otra parte, en la guía *SIGE-IG-IBD 2011*<sup>22</sup>, se plantea el tratamiento de mantenimiento con infliximab durante un año en pacientes que han respondido a la inducción con el mismo y, se establece que la duración del tratamiento más allá de un año debe ser evaluada caso a caso.

**EN RESUMEN:**

Calidad o nivel de la evidencia científica	
Las guías de práctica clínica coinciden en proponer la valoración de la suspensión del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ al año de iniciar el tratamiento con los mismos <sup>22,25</sup> .	4
Recomendación	
Se recomienda considerar la retirada de la terapia anti-TNF $\alpha$ en aquellos pacientes que se encuentren en remisión sostenida (clínica, biológica y endoscópica) tras al menos 1 año de tratamiento, valorando cada caso de forma individualizada, y teniendo en cuenta el curso previo de la enfermedad y la existencia de tratamiento inmunomodulador concomitante.	D

En el Anexo 18 se recogen las tablas que sintetizan la evidencia disponible así como el juicio ponderado de dicha evidencia para la formulación de las recomendaciones.

**13. ¿Con qué frecuencia podría valorarse la eficacia y seguridad del tratamiento con los fármacos anti-TNF $\alpha$ ?**

No se ha localizado evidencia que dé respuesta a esta pregunta de investigación.

En base a la experiencia clínica y al consenso del grupo de trabajo se establece la siguiente recomendación:

**EN RESUMEN:**

Se recomienda que, los pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ sean valorados de forma frecuente, aproximadamente cada 3-6 meses, acortando dichas períodos si fuera necesario en función de las características individuales de cada paciente.	√
---	---

**14. Tras la retirada, ¿cuándo podría considerarse la reintroducción del tratamiento anti-TNF $\alpha$ ?**

No se ha localizado evidencia que dé respuesta a esta pregunta de investigación.

En base a la experiencia clínica y al consenso del grupo de trabajo se establece la siguiente recomendación:

**EN RESUMEN:**

Se recomienda considerar la reintroducción del tratamiento anti-TNF $\alpha$ en aquellos pacientes que experimenten recidiva de la enfermedad tras su retirada.	√
---	---

## Referencias

1. Gomollón F, García López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J, en nombre de GETECCU. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:483.e1-e46.
2. National Clinical Guideline Centre (NICE). Ulcerative colitis: management in adults, children and young people [Internet]. Londres: NICE, jun 2013 [citado 4 oct 2013]. 37 p. NICE clinical guideline 166. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14189/64216/64216.pdf>
3. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Humira® (adalimumab) [Internet]. Londres: EMA; nov 2007 [citado 4 oct 2013]. 19 p. Procedure number: EMEA/H/C/481/II/38. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion\\_-\\_Variation/human/000481/WC500050876.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000481/WC500050876.pdf)
4. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Remicade® (infliximab) [Internet]. Londres: EMA; ago 2013 [citado 4 oct 2013]. 59 p. EMEA/H/C/000240 -WS/0400. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)
5. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Humira® (adalimumab) [Internet]. Londres: EMA; oct 2013 [citado 4 oct 2013]. 250 p. EMEA/H/C/000481 -II/0120. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)
6. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Simponi® (golimumab) [Internet]. Londres: EMA; 2013 [citado 15 nov 2013]. 207 p. EMEA/H/C/000992 -IAIN/0051. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf)
7. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública, Xunta de Galicia; Organización Panamericana de la Salud. Epidat 4.0 [Internet]. A Coruña: Sergas 1991- [citado 18 nov 2013]. URL: [http://www.sergas.es/MostrarContidos\\_N3\\_T01.aspx?IdPaxina=62714](http://www.sergas.es/MostrarContidos_N3_T01.aspx?IdPaxina=62714)
8. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis. [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009 [citado 4 oct 2013]. URL: [http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462\\_itc\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf)
9. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Treatment Comparisons (ITC) [software en internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; c2012 [citado 4 oct 2013]. URL: <http://www.cadth.ca/en/resources/about-this-guide/download-software>
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Section 7: Forming guideline recommendations. 2011 [citado 4 oct 2013]; [2 p.]. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section7.html>

11. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan MD, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
12. 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*. 2007;102:794–802.
13. 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*. 2011;60:780-7.
14. Sandborn WJ, Assche GV, Reinisch W, Colombel JF, D’Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257–65.
15. 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*. 2014;146:85-95.
16. 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*. 2014;146:96-109.
17. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805-11.
18. Lofland JH, Mallow P, Rizzo J. Cost-per-remission analysis of infliximab compared to adalimumab among adults with moderate-to-severe ulcerative colitis. *J Med Econ*. 2013;16:461-7.
19. Morais,AD, Pereira,ML. Cost-per-number needed to treat (NNT) analysis of infliximab compared to adalimumab in the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in the brazilian public health care system (Sus). *Value Health*. 2013;16:A214.
20. Bitton A, Buie D, Enns R, Feagan BG, Jones JL, Marshall JK, et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:179-94.
21. Reinisch W, Van Assche G, Befrits R, Connell W, D’Haens G, Ghosh S, et al. Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus. *J Crohns Colitis*. 2012;6:248-58.
22. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annese V, Ardizzone S, Biancone L, et al. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: the use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2011;43:1-20.
23. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60:571-607.
24. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6:991-1030.

25. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*. 2011;106:199-212.
26. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Eng J Med*. 2013;369:754-62.
27. Eugène C. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36:103-6.
28. Eugène C. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36:107-9.
29. Eugène C. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36:10-2.
30. 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*. 2012;6:965-90.
31. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:104-14.
32. Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR, Loftus EV, Ouyang Q, Panes J, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1594-602.
33. Ramakrishna BS, Makharia GK, Abraham P, Ghoshal UC, Jayanthi V, Agarwal BK, et al. Indian Society of Gastroenterology consensus on ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol*. 2012;31:307-23.
34. Reinisch W, Van Assche G, Befrits R, Connell W, D'Haens G, Ghosh S, et al. Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus. *J Crohns Colitis*. 2012;6:248-58.
35. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterol*. 2014;146:392-400.
36. Cabello López, JB. Plantilla para ayudarte a entender un ensayo clínico. En: CASPe. Guías CASPe de lectura crítica de la literatura médica. Alicante: CASPe; 2005. p. 31-35.

## Anexos

### Anexo 1. Declaración de Intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses, mediante el formulario recogido a continuación.

Ningún miembro del grupo de trabajo ha declarado tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

#### Formulario de declaración de conflicto de intereses

Todas las preguntas formuladas a continuación hacen referencia a los tres últimos años y al indicar empresa farmacéutica y/o industria sanitaria interesan los conflictos en relación con el medicamento o medicamentos a evaluar y sus alternativas terapéuticas.

- ¿Está o ha estado trabajando en los últimos tres años para alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿en qué cargo? y ¿en qué empresa/s?

- ¿Ha aconsejado o aconseja directa o indirectamente a alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿a quién y cuánto fue el importe que le otorgaron?

- ¿Ha recibido usted alguna beca por alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y cuál fue la cuantía de la beca?

- ¿Ha recibido usted honorarios de alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional por su participación en conferencias y seminarios, o por la escritura de artículos o editoriales?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y qué cantidad?

- ¿Ha recibido usted alguna remuneración económica o en bienes (equipos o viajes) por alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional, sin realizar un trabajo científico a cambio?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?

- Aparte de su trabajo, ¿ha recibido o recibe usted o la institución dónde usted desempeña su función soporte financiero para trabajos de investigación por parte de de empresas farmacéuticas o industrias sanitarias?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?



- ¿Posee acciones o algún interés comercial en alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿en qué empresa y cuál es el valor actual de sus acciones?

- ¿Algún familiar cercano (pareja o hijos) mantiene una relación de las citadas en las preguntas anteriores con alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, explicar las relaciones que presentan un conflicto de intereses potencial.

Por la presente confirmo mediante mi firma que he proporcionado todos los detalles requeridos de manera veraz. Además, otorgo el consentimiento para que se publique la información declarada de forma resumida, sin indicar los detalles específicos\*.

Fecha:

Firma:

**NOTA:** No se consideran incluidas en la declaración de conflicto de intereses ni las ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos, ni la participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas.

## Anexo 2. Estrategia de las búsquedas bibliográficas

Estrategia de búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas, metanálisis tradicionales, metanálisis en red e informes de evaluación de tecnologías sanitarias

MEDLINE	EMBASE	WOS
<p>1. *inflammatory bowel diseases/ or *colitis, ulcerative/                  2. ((colitis and (ulcerati* or ulcero* or mucosal)) or ((procto?colitis or colorectitis) and ulcerati*) or ((chronic adj3 colon) and (ulcerati* or ulcero*))) .ti,ab.                  3. (chronic and colon and inflammat*).ti,ab.                  4. 1 or 2 or 3                  5. *Tumor Necrosis Factor-alpha/ad, ae, ag, ai, ct, de, im, tu                  6. exp Antibodies, Monoclonal/ad, ae, ct, de, im, tu                  7. Anti-Inflammatory Agents/tu                  8. Gastrointestinal Agents/tu                  9. 5 or 6 or 7 or 8                  10. ((anti?bod* adj3 monoclonal) or (anti?bod* adj3 single?done) or (immunologic adj2 factor?) or (digestant* or ((gastric or gastrointestin*) adj2 (agent? or Drug?))) or (inflammation or anti?inflammator*) or ((tumo?r adj3 necros*) or tnf?alpha or "tnf")).ti,ab.                  11. (((drug? or pharmaco*) adj3 (treatment? or therap*)) or (pharmaco* adj3 management)).ti,ab.                  12. ((anti?bod* adj3 monoclonal) or (anti?bod* adj3 single?done) or (immunologic adj2 factor?) or ((tumo?r adj3 necros*) or tnf?alpha or "tnf")).ti,ab.                  13. (((advers* or drug) adj2 effect?) or immunolog* or contra?indicat*).ti,ab.                  14. (10 and 11) or (12 and 13)                  15. (infliximab or adalimumab or golimumab).mp.                  16. 9 or 14 or 15                  17. 4 and 16                  18. (letter or "case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.                  19. ("reference list" or bibliography* or "hand search*" or "relevant journal*" or (manual adj1 search*) or "selection criteria" or "study selection").mp.                  20. ((review adj3 literature) not (report and (case* or patient*))) .mp                  21. 18 or 19 or 20</p>	<p>1. 'ulcerative colitis'/mj OR 'enteritis'/de                  2. colitis:ab,ti AND (ulcerati*:ab,ti OR ulcero*:ab,ti OR mucosal:ab,ti) OR (procto\$colitis:ab,ti OR colorectitis:ab,ti AND ulcerati*:ab,ti) OR ((chronic NEAR/3 colon):ab,ti AND (ulcerati*:ab,ti OR ulcero*:ab,ti)) OR (chronic:ab,ti AND colon:ab,ti AND inflammat*:ab,ti)                  3. 1 OR 2                  4. 'tumor necrosis factor alpha'/exp/mj OR 'monoclonal antibody'/exp OR (anti\$bod* NEAR/3 monoclonal):ab,ti OR (anti\$bod* NEAR/3 single\$done):ab,ti OR (immunologic* NEAR/2 factor\$):ab,ti OR (tumo\$r NEAR/3 necros*):ab,ti OR tnf\$alpha:ab,ti OR 'tnf':ab,ti                  5. 'agents used in inflammatory bowel disease'/exp OR 'antiinflammatory agent'/exp OR 'gastrointestinal agent'/exp OR digestant*:ab,ti OR ((gastric OR gastrointestin*) NEAR/2 (agent\$ OR drug\$)):ab,ti OR inflammation:ab,ti OR anti\$inflammator*:ab,ti                  6. 'therapy'/exp OR 'drug therapy'/exp OR ((drug\$ OR pharmaco*) NEAR/3 (treatment\$ OR therap*)):ab,ti OR (pharmaco* NEAR/3 management):ab,ti                  7. 'drug contraindication'/exp OR 'treatment contraindication'/exp OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'immunology'/exp OR ((advers* OR drug\$) NEAR/2 effect\$):ab,ti OR immunolog*:ab,ti OR contra\$indicat*:ab,ti                  8. 4 OR 5 AND 6                  9. 4 AND 7                  10. 8 OR 9                  11. 'infliximab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'golimumab'/exp                  12. infliximab OR adalimumab OR golimumab                  13. 11 OR 12                  14. 10 OR 13                  15. 3 AND 14</p>	<p>1. TI=(colitis AND (ulcerati* OR ulcero* OR mucosal) OR (procto\$colitis OR colorectitis AND ulcerati*)) OR ((chronic NEAR/3 colon) AND (ulcerati* OR ulcero*)) OR (chronic AND colon AND inflammat*) OR TS=(colitis AND (ulcerati* OR ulcero* OR mucosal) OR (procto\$colitis OR colorectitis AND ulcerati*)) OR ((chronic NEAR/3 colon) AND (ulcerati* OR ulcero*)) OR (chronic AND colon AND inflammat*)                  2. TI=(infliximab OR adalimumab OR golimumab) OR TS=(infliximab OR adalimumab OR golimumab)                  3. TI=(((drug\$ OR pharmaco*) NEAR/3 (treatment\$ OR therap*)) OR (pharmaco* NEAR/3 management)) OR TS=(((drug\$ OR pharmaco*) NEAR/3 (treatment\$ OR therap*)) OR (pharmaco* NEAR/3 management))                  4. ((3 AND 2 AND 1)) AND Language=(English OR Spanish) AND Document Types=(Article OR Review) Databases=SCI-EXPANDED Timespan=2011-2013</p>

MEDLINE	EMBASE	WOS
<p>22. review/ or exp review literature as topic/ or (systematic* adj3 (review* or overview*)).mp,tw,pt or ("review" or "technical report").pt.</p> <p>23. meta-analysis/ or meta-analysis as topic or meta-analysis.pt. or (metaanal* or meta?anal*).ot,ti,sh,tw</p> <p>24. 22 or 23</p> <p>25. 24 not 21</p> <p>26. 17 and 25</p> <p>27. limit 26 to (english or spanish)</p> <p>28. limit 27 to yr="2011 -Current"</p> <p>29. animals/ not (animals/ and humans/)</p> <p>30. 28 not 29</p>	<p>16. 'meta analysis (topic)/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review (topic)/exp OR 'systematic review'/exp OR 'review'/exp OR meta\$anal*:ab,ti OR (systematic NEAR/2 (review* OR overview*)):ab,ti OR (review NEAR/3 literature):ab,ti OR [cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim</p> <p>17. 'case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp OR editorial:ti OR letter:ti OR (report:ti AND (case*:ti OR patient*:ti))</p> <p>18. 16 NOT 17</p> <p>19. 15 AND 18</p> <p>20. 19 AND [medline]/lim</p> <p>21. 19 NOT 20</p> <p>22. 21 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [2011-2014]/py AND ('evidence based practice'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)/exp OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review (topic)/exp)</p> <p>23. 22 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND 'human'/de</p>	

Estrategia de búsqueda bibliográfica de guías de práctica clínica

MEDLINE	EMBASE	WOS
<p>1. *inflammatory bowel diseases/ or *colitis, ulcerative/                  2. ((colitis and (ulcerati* or ulcero* or mucosal) or ((procto?colitis or coloproctitis) and ulcerati*) or ((chronic adj3 colon) and (ulcerati* or ulcero*))) ,ti,ab.                  3. (chronic and colon and inflammat* ) ,ti,ab.                  4. 1 or 2 or 3                  5. *Tumor Necrosis Factor-alpha/ad, ae, ag, ai, ct, de, im, tu                  6. exp Antibodies, Monoclonal/ad, ae, ct, de, im, tu                  7. Anti-Inflammatory Agents/tu                  8. Gastrointestinal Agents/tu                  9. 5 or 6 or 7 or 8                  10. ((anti?bod* adj3 monoclonal) or (anti?bod* adj3 single?done) or (immunologic adj2 factor?) or (digestant* or ((gastric or gastrointestin*) adj2 (agent? or Drug?))) or (inflammation or anti?inflammator*) or ((tumo?r adj3 necros*) or tnf?alpha or "tnf") ,ti,ab.                  11. (((drug? or pharmaco*) adj3 (treatment? or therap*)) or (pharmaco* adj3 management)) ,ti,ab.                  12. ((anti?bod* adj3 monoclonal) or (anti?bod* adj3 single?done) or (immunologic adj2 factor?) or ((tumo?r adj3 necros*) or tnf?alpha or "tnf") ,ti,ab.                  13. (((advers* or drug) adj2 effect?) or immunolog* or contra?indicat* ) ,ti,ab.                  14. (10 and 11) or (12 and 13)                  15. (infliximab or adalimumab or golimumab) ,mp.                  16. 9 or 14 or 15                  17. 4 and 16                  18. (letter or "case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)) ,pt.                  19. 17 not 18                  20. exp guideline/ or Health Planning Guidelines/ or consensus/ or exp consensus development conference/ or exp Guidelines as Topic/                  21. (GUIDELINE or PRACTICE-GUIDELINE or Consensus-Development-Conference) ,pt.                  22. (rand method or rand near method or modified delphi or (guideline? or consensus)) ,ti.                  23. or/20-22                  24. 19 and 23                  25. animals/ not (animals/ and humans/)                  26. 24 not 25                  27. limit 26 to yr="2011 -Current"                  28. (ulcer* adj2 colitis) ,ti,ab.                  29. 28 and 27</p>	<p>1. 'ulcerative colitis'/mj OR 'enteritis'/de                  colitis:ab,ti AND (ulcerati*:ab,ti OR ulcero*:ab,ti OR mucosal:ab,ti) OR (procto\$colitis:ab,ti OR coloproctitis:ab,ti AND ulcerati*:ab,ti) OR ((chronic NEAR/3 colon):ab,ti AND (ulcerati*:ab,ti OR ulcero*:ab,ti)) OR (chronic:ab,ti AND colon:ab,ti AND inflammat*:ab,ti)                  3. 1 OR 2                  4. 'infliximab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'golimumab'/exp                  5. infliximab OR adalimumab OR golimumab                  6. 4 OR 5                  7. 3 AND 6                  8. rand*:ab,ti AND near:ab,ti AND method*:ab,ti OR (modified:ab,ti AND near:ab,ti AND delphi:ab,ti) OR guideline\$:ab,ti OR consensus:ab,ti                  9. 'practice guideline'/exp OR 'health care planning'/exp OR 'medical decision making'/exp                  10. 8 OR 9                  11. 7 AND 10                  12. 11 NOT [medline]/lim                  13. 12 AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it)</p>	<p>1. TI=(colitis AND (ulcerati* OR ulcero* OR mucosal) OR (procto\$colitis OR coloproctitis AND ulcerati*) OR ((chronic NEAR/3 colon) AND (ulcerati* OR ulcero*)) OR (chronic AND colon AND inflammat*)) OR TS=(colitis AND (ulcerati* OR ulcero* OR mucosal) OR (procto\$colitis OR coloproctitis AND ulcerati*)) OR ((chronic NEAR/3 colon) AND (ulcerati* OR ulcero*)) OR (chronic AND colon AND inflammat*))                  2. TI=(infliximab OR adalimumab OR golimumab) OR TS=(infliximab OR adalimumab OR golimumab)                  3. TI=((drug\$ OR pharmaco*) NEAR/3 (treatment\$ OR therap*)) OR (pharmaco* NEAR/3 management) OR TS=((drug\$ OR pharmaco*) NEAR/3 (treatment\$ OR therap*)) OR (pharmaco* NEAR/3 management)                  4. ((3 AND 2 AND 1))                  5. (4) AND Language=(English OR Spanish) AND Document Types=(Article OR Review)                  6. TI=(GUIDELINE* OR Consensus OR (rand* NEAR method*) or (modified NEAR delphi)) OR TS=(GUIDELINE* OR Consensus OR (rand* NEAR method*) or (modified NEAR delphi))                  7. 6 AND 5                  8. 7                  9. Databases=SCI-EXPANDED Timespan=2011-2013</p>

Estrategia de búsqueda bibliográfica de ECA

MEDLINE	EMBASE	WOS
<p>1. *inflammatory bowel diseases/ or *colitis, ulcerative/</p> <p>2. ((colitis and (ulcerati* or ulcero* or mucosal)) or ((procto?colitis or coloproctitis) and ulcerati*) or ((chronic adj3 colon) and (ulcerati* or ulcero*))) .ti,ab.</p> <p>3. (chronic and colon and inflammat* ) .ti,ab.</p> <p>4. 1 or 2 or 3</p> <p>5. *Tumor Necrosis Factor-alpha/ad, ae, ag, ai, ct, de, im, tu</p> <p>6. exp Antibodies, Monoclonal/ad, ae, ct, de, im, tu</p> <p>7. Anti-Inflammatory Agents/tu</p> <p>8. Gastrointestinal Agents/tu</p> <p>9. 5 or 6 or 7 or 8</p> <p>10. ((anti?bod* adj3 monoclonal) or (anti?bod* adj3 single?done) or (immunologic adj2 factor?) or (digestant* or ((gastric or gastrointestin*) adj2 (agent? or Drug?))) or (inflammation or anti?inflammator*) or ((tumo?r adj3 necros*) or tnf?alpha or "tnf") .ti,ab.</p> <p>11. (((drug? or pharmaco*) adj3 (treatment? or therap*)) or (pharmaco* adj3 management)) .ti,ab.</p> <p>12. ((anti?bod* adj3 monoclonal) or (anti?bod* adj3 single?done) or (immunologic adj2 factor?) or ((tumo?r adj3 necros*) or tnf?alpha or "tnf") .ti,ab.</p> <p>13. (((advers* or drug) adj2 effect?) or immunolog* or contra?indicat*) .ti,ab.</p> <p>14. (10 and 11) or (12 and 13)</p> <p>15. (infiximab or adalimumab or golimumab) .mp.</p> <p>16. 9 or 14 or 15</p> <p>17. 4 and 16</p> <p>18. (letter or "case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)) .pt.</p> <p>19. ("reference list" or bibliography* or "hand search*" or "relevant journal*" or (manual adj1 search*) or "selection criteria" or "study selection*") .mp.</p> <p>20. 18 or 19</p> <p>21. humans/ or (animals/ and humans/)</p> <p>22. 17 and 21</p> <p>23. limit 22 to (clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or randomized controlled trial)</p> <p>24. 23 not 20</p> <p>25. limit 24 to (english or spanish)</p> <p>26. limit 25 to yr="2005 -Current"</p>	<p>1. 'ulcerative colitis'/mj OR 'enteritis'/de</p> <p>2. colitis:ab,ti AND (ulcerati*:ab,ti OR ulcero*:ab,ti OR mucosal:ab,ti) OR (procto\$colitis:ab,ti OR coloproctitis:ab,ti AND ulcerati*:ab,ti) OR ((chronic NEAR/3 colon):ab,ti AND (ulcerati*:ab,ti OR ulcero*:ab,ti)) OR (chronic:ab,ti AND colon:ab,ti AND inflammat*:ab,ti)</p> <p>3. 1 OR 2</p> <p>4. 'infiximab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'golimumab'/exp</p> <p>5. infiximab OR adalimumab OR golimumab</p> <p>6. 4 OR 5</p> <p>7. 3 AND 6</p> <p>8. 7 NOT [medline]/lim</p> <p>9. 8 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it)</p> <p>10. 8 NOT 9</p> <p>11. 10 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)</p> <p>12. 11 AND 'human'/de AND (2005:py OR 2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py) AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial (topic)'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)</p>	<p>1. TI=(colitis AND (ulcerati* OR ulcero* OR mucosal) OR (procto\$colitis OR coloproctitis AND ulcerati*)) OR ((chronic NEAR/3 colon) AND (ulcerati* OR ulcero*)) OR (chronic AND colon AND inflammat*) OR TS=(colitis AND (ulcerati* OR ulcero* OR mucosal) OR (procto\$colitis OR coloproctitis AND ulcerati*)) OR ((chronic NEAR/3 colon) AND (ulcerati* OR ulcero*)) OR (chronic AND colon AND inflammat*)</p> <p>2. TI=(infiximab OR adalimumab OR golimumab) OR TS=(infiximab OR adalimumab OR golimumab)</p> <p>3. TI=(((drug\$ OR pharmaco*) NEAR/3 (treatment\$ OR therap*)) OR (pharmaco* NEAR/3 management)) OR</p> <p>4. TS=(((drug\$ OR pharmaco*) NEAR/3 (treatment\$ OR therap*)) OR (pharmaco* NEAR/3 management))</p> <p>5. ((3 AND 2 AND 1))</p> <p>6. (4) AND Language=(English OR Spanish) AND Document Types=(Article OR Review)</p> <p>7. TI=(clinical trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trial OR randomization OR single blind procedure OR double blind procedure OR crossover procedure OR placebo OR random* OR placebo OR blind* OR trial) OR TS=(clinical trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trial OR randomization OR single blind procedure OR double blind procedure OR crossover procedure OR placebo OR random* OR placebo OR blind* OR trial)</p> <p>8. 6 AND 5</p> <p>9. 7 Databases=SCI-EXPANDED Timespan=2011-2013</p>

**Estrategia de búsqueda bibliográfica de evaluaciones económicas**

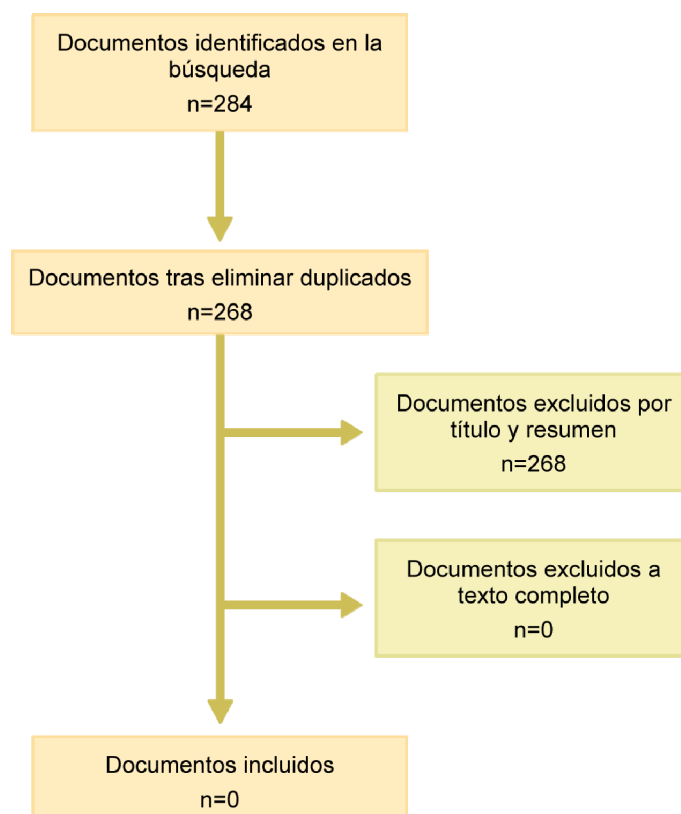
MEDLINE	EMBASE
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. *inflammatory bowel diseases/ or *colitis, ulcerative/</li> <li>2. ((colitis and (ulcerati* or ulcero* or mucosal)) or ((procto?colitis or coloproctitis) and ulcerati*) or ((chronic adj3 colon) and (ulcerati* or ulcero*))).ti,ab.</li> <li>3. (chronic and colon and inflammat*).ti,ab.</li> <li>4. 1 or 2 or 3</li> <li>5. *Tumor Necrosis Factor-alpha/ad, ae, ag, ai, ct, de, im, tu</li> <li>6. exp Antibodies, Monoclonal/ad, ae, ct, de, im, tu</li> <li>7. Anti-Inflammatory Agents/tu</li> <li>8. Gastrointestinal Agents/tu</li> <li>9. 5 or 6 or 7 or 8</li> <li>10. ((anti?bod* adj3 monoclonal) or (anti?bod* adj3 single?done) or (immunologic adj2 factor?) or (digestant* or ((gastric or gastrointestin*) adj2 (agent? or Drug?))) or (inflammation or anti?inflammator*) or ((tumo?r adj3 necros*) or tnf?alpha or "tnf")).ti,ab.</li> <li>11. (((drug? or pharmaco*) adj3 (treatment? or therap*)) or (pharmaco* adj3 management)).ti,ab.</li> <li>12. ((anti?bod* adj3 monoclonal) or (anti?bod* adj3 single?done) or (immunologic adj2 factor?) or ((tumo?r adj3 necros*) or tnf?alpha or "tnf")).ti,ab.</li> <li>13. (((advers* or drug) adj2 effect?) or immunolog* or contra?indicat*).ti,ab.</li> <li>14. (10 and 11) or (12 and 13)</li> <li>15. (infliximab or adalimumab or golimumab).mp.</li> <li>16. 9 or 14 or 15</li> <li>17. 4 and 16</li> <li>18. humans/ or (animals/ and humans/)</li> <li>19. 17 and 18</li> <li>20. ec.fs.xs.</li> <li>21. exp Socioeconomic Factors/</li> <li>22. exp Economics/</li> <li>23. (fiscal or financial or finance or (cost* or pric* or effectiven* or economic*) or funding).ti,ab.</li> <li>24. or/20-23</li> <li>25. 19 and 24</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 'ulcerative colitis'/mj OR 'enteritis'/de</li> <li>2. colitis:ab,ti AND (ulcerati*:ab,ti OR ulcero*:ab,ti OR mucosal:ab,ti) OR (procto\$colitis:ab,ti OR coloproctitis:ab,ti AND ulcerati*:ab,ti) OR ((chronic NEAR/3 colon):ab,ti AND (ulcerati*:ab,ti OR ulcero*:ab,ti)) OR (chronic:ab,ti AND colon:ab,ti AND inflammat*:ab,ti)</li> <li>3. 1 OR 2</li> <li>4. 'infliximab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'golimumab'/exp</li> <li>5. infliximab OR adalimumab OR golimumab</li> <li>6. 4 OR 5</li> <li>7. 3 AND 6</li> <li>8. 'socioeconomics'/exp/mj OR 'cost benefit analysis'/exp/mj OR 'cost effectiveness analysis'/exp/mj OR 'cost of illness'/exp/mj OR 'cost control'/exp/mj OR 'economic aspect'/exp/mj OR 'financial management'/exp/mj OR 'health care cost'/exp/mj OR 'health care financing'/exp/mj OR 'health economics'/exp/mj OR 'hospital cost'/exp/mj OR fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti OR 'cost minimization analysis'/exp/mj OR cost*:ti OR pric*:ti OR effectiven*:ti OR economic*:ti OR benefit*:ti</li> <li>9. 7 AND 8</li> <li>10. 9 NOT [medline]/lim</li> <li>11. 10 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it)</li> </ol>

### Anexo 3. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación SIGN

Niveles de evidencia	
1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con muy poco riesgo de sesgos.
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con poco riesgo de sesgo.
1- <sup>a</sup>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-contróles. Estudios de cohortes o de casos-contróles con muy poco riesgo de sesgos y con alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes y de casos-contróles bien realizados con poco riesgo de sesgos y con una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2- <sup>a</sup>	Estudios de cohortes y de casos-contróles con alto riesgo de sesgos y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ECA clasificado como 1++, y directamente aplicable a la población diana; o un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 1+, directamente aplicables a la población diana, y que demuestran una consistencia global en los resultados.
B	Un volumen de evidencia científica derivada de estudios clasificados como 2++, directamente aplicables a la población diana, y que demuestran consistencia global en los resultados; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ ó 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+, directamente aplicables a la población diana, y que demuestran consistencia global en los resultados; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++.
D	Nivel de evidencia 3 ó 4; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+.
√	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.
ECA: ensayos controlados aleatorizados.	
<sup>a</sup> Los estudios clasificados como 1- ó 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.	

## Anexo 4. Diagrama de flujo de selección de artículos para la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad y motivos de exclusión

Selección de revisiones sistemáticas, metanálisis tradicionales, metanálisis en red e informes de evaluación de tecnologías sanitarias

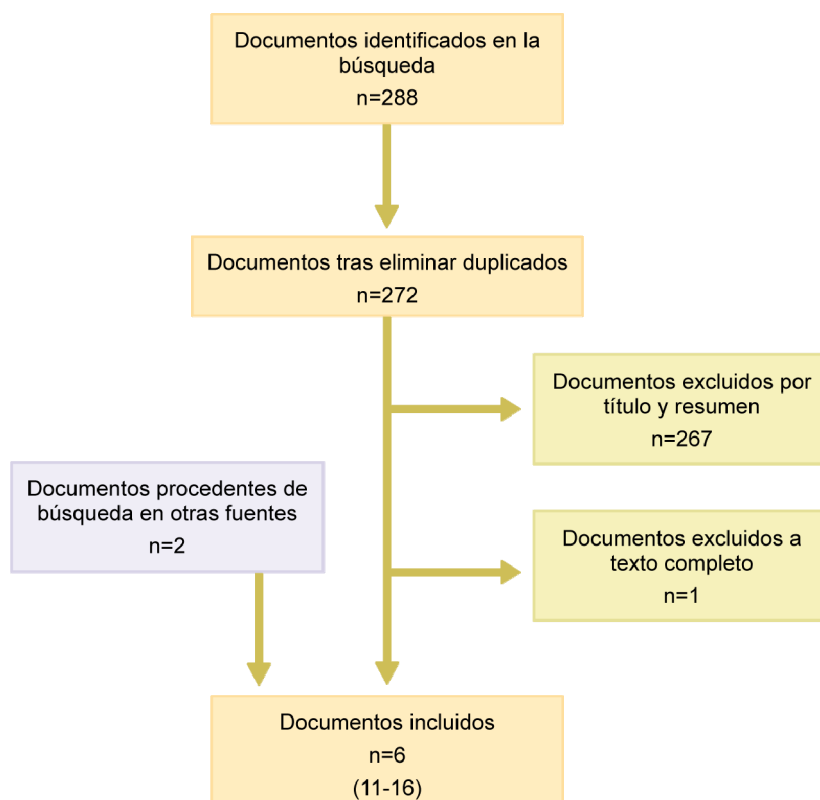


### Artículos excluidos por título y resumen

Motivo exclusión	N.º artículos
No relacionado con el tema	11
Otros objetivos	88
Población: otra patología	37
Población:	23
- Niños	16
- Embarazadas	6
- Ancianos	1
Intervención: no terapia biológica	38
Intervención: dosis superiores a las autorizadas por la EMA	5
Intervención: datos agregados	1
Resultados: otras variables	1
Otros diseños	64
<b>TOTAL</b>	<b>268</b>



## Diagrama de flujo de selección de ECA



## Artículos excluidos por título y resumen

Motivo exclusión	N.º artículos
No relacionado con el tema	8
Otros objetivos	56
Población: otra patología	38
Población: manifestaciones extraintestinales	3
Población:	21
- Niños	18
- Embarazadas	3
Intervención: no terapia biológica con infliximab, adalimumab o golimumab	32
Intervención: dosis distintas a las autorizadas por la EMA	1
Comparador: no común	1
Otros diseños	107
<b>TOTAL</b>	<b>267</b>

## Artículos excluidos a texto completo

Artículo	Motivo de exclusión
Jarnerot, <i>et al.</i> 2005 <sup>17</sup>	Se trata de un ECA en el que se evalúa la eficacia y la seguridad de infliximab en pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave. Se incluyen un total de 45 pacientes (n pequeña). El principal motivo de exclusión es que tanto para establecer los criterios de inclusión como para valorar los resultados de la variable remisión clínica toman el índice índice SEO como referencia. Esto dificulta su comparabilidad con los estudios pivotaes tanto de infliximab, como de adalimumab y golimumab, que utilizan el índice Mayo.

## Anexo 5. Calidad metodológica de los ECA seleccionados, según el instrumento CASPe

Guía CASPe para evaluar ensayos clínicos <sup>36</sup>						
	Rutgeerts, et al. 2005 (ACT 1, ACT 2)	Feagan, et al. 2007 (ACT 1, ACT 2)	Reinisch, et al. 2011 (ULTRA 1)	Sandborn, et al. 2012 (ULTRA 2)	Sandborn, et al. 2013 (PURSUIT-SC)	Sandborn, et al. 2013 (PURSUIT-M)
<b>PREGUNTAS DE ELIMINACIÓN</b>						
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3. Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>PREGUNTAS DE DETALLE</b>						
4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>PUNTUACIÓN CASPe</b>	6	6	6	6	6	6

## Anexo 6. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la eficacia de las terapias biológicas en pacientes con colitis ulcerosa

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) <sup>10</sup>							
Autor y año Tipo de estudio (características)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 1) Fase III (54 semanas)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 2) Fase III (30 semanas)	Feagan, <i>et al.</i> 2007 (ACT 1, ACT 2) Fase III (30-54 semanas)	Reinisch, <i>et al.</i> 2011 (ULTRA 1) Fase III (8 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2012 (ULTRA 2) Fase III (52 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-SC) Fase II-III (6 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-M) Fase III (54 semanas)
<b>Población</b>	Pacientes con CU activa con una puntuación Mayo de 6-12 y enfermedad moderada-grave en sigmoidoscopia (subpuntuación endoscópica Mayo de al menos 2) a pesar de tratamiento con corticoesteroides solos o en combinación con AZA y 6-MP.	Pacientes con CU activa con una puntuación Mayo de 6-12 y enfermedad moderada-grave en sigmoidoscopia (subpuntuación endoscópica Mayo de al menos 2) a pesar de tratamiento con corticoesteroides solos o en combinación con AZA y 6-MP o 5-aminosalicilatos.	La definida para ACT 1 y ACT 2.	Pacientes adultos ambulatorios con CU moderada-grave activa, definida como una puntuación Mayo de 6-12, con una subpuntuación endoscópica de 2-3 a pesar de tratamiento concomitante y estable con corticoesteroides y/o IMM.	Pacientes adultos con CU moderada-grave activa durante al menos 3 meses con una puntuación Mayo de 6-12 (subpuntuación endoscópica de al menos 2) a pesar de tratamiento con corticoesteroides y/o AZA o 6-MP.	Pacientes con CU moderada-grave activa con una puntuación Mayo de 6-12 (subpuntuación endoscópica de al menos 2). Los pacientes no respondían a una o más de las siguientes alternativas: mesalamina, corticoesteroides, AZA, 6-MP o eran corticoide-dependientes.	Pacientes incluidos en los estudios PURSUIT-IV (no publicado) o PURSUIT-SC que completaron el ciclo de inducción.
<b>Intervención</b>	Infliximab 5 o 10 mg/kg, o placebo en las semanas 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas hasta la semana 46.	Infliximab 5 o 10 mg/kg, o placebo en las semanas 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas hasta la semana 22.	La definida para ACT 1 y ACT 2.	Tres grupos: - Adalimumab 160 mg en la semana 0; 80 mg en la semana 2 y después 40 mg c/2 semanas. - Adalimumab 80 mg en la semana 0 y después 40 mg c/2 semanas. - Placebo cada 2 semanas, empezando en la semana 0.	Dos grupos: - Adalimumab 160 mg en la semana 0; 80 mg en la semana 2 y después 40 mg c/2 semanas. - Placebo cada 2 semanas, empezando en la semana 0.	En la Fase III los siguientes grupos: - Golimumab 200 mg en la semana 0 y 100 mg en la semana 2. - Golimumab 400 mg en la semana 0 y 200 mg en la semana 2. - Placebo en las semanas 0 y 2.	Los pacientes que respondieron al ciclo de inducción fueron randomizados a: - Golimumab 50 mg c/4 semanas hasta la semana 52. - Golimumab 100 mg c/4 semanas hasta la semana 52. - Placebo c/4 semanas hasta la semana 52.

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) <sup>10</sup> (continuación)							
Autor y año Tipo de estudio (características)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 1) Fase III (54 semanas)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 2) Fase III (30 semanas)	Feagan, <i>et al.</i> 2007 (ACT 1, ACT 2) Fase III (30-54 semanas)	Reinisch, <i>et al.</i> 2011 (ULTRA 1) Fase III (8 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2012 (ULTRA 2) Fase III (52 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-SC) Fase II-III (6 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-M) Fase III (54 semanas)
<b>Variables resultado consideradas</b>	<p>PRIMARIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta clínica en la semana 8.</li> </ul> <p>SECUNDARIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remisión clínica en las semanas 8,30 y 54.</li> <li>- Curación de la mucosa en las semanas 8,30 y 54.</li> </ul>	<p>PRIMARIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta clínica en la semana 8.</li> </ul> <p>SECUNDARIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remisión clínica en las semanas 8 y 30.</li> <li>- Curación de la mucosa en las semanas 8 y 30.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calidad de vida (IBDQ) en las semanas 8, 30 y 54.</li> </ul>	<p>PRIMARIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remisión clínica en la semana 8.</li> </ul> <p>SECUNDARIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta clínica en la semana 8.</li> <li>- Curación de la mucosa en la semana 8.</li> </ul>	<p>PRIMARIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remisión clínica en las semanas 8 y 52.</li> </ul> <p>SECUNDARIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta clínica en las semanas 8 y 52.</li> <li>- Curación de la mucosa en las semanas 8 y 52.</li> <li>- Proporción de pacientes IBDQ respondedores en las semanas 8 y 52.</li> </ul>	<p>PRIMARIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta clínica en la semana 6.</li> </ul> <p>SECUNDARIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remisión clínica en la semana 6.</li> <li>- Curación de la mucosa en la semana 6.</li> <li>- Cambio en IBDQ en la semana 6 respecto al valor basal.</li> </ul>	<p>PRIMARIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta clínica mantenida hasta la semana 54.</li> </ul> <p>SECUNDARIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remisión clínica en las semanas 30 y 54.</li> <li>- Curación de la mucosa en las semanas 30 y 54.</li> </ul>

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) <sup>10</sup> (continuación)							
Autor y año Tipo de estudio (características)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 1) Fase III (54 semanas)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 2) Fase III (30 semanas)	Feagan, <i>et al.</i> 2007 (ACT 1, ACT 2) Fase III (30-54 semanas)	Reinisch, <i>et al.</i> 2011 (ULTRA 1) Fase III (8 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2012 (ULTRA 2) Fase III (52 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-SC) Fase II-III (6 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-M) Fase III (54 semanas)
<b>Resultados</b>	Tanto la respuesta clínica, como la remisión clínica, como la curación de la mucosa en el grupo en tratamiento con infliximab 5 mg/kg presentan superioridad estadísticamente significativa respecto al grupo control.	Tanto la respuesta clínica, como la remisión clínica como la curación de la mucosa en el grupo en tratamiento con infliximab 5 mg/kg presentan superioridad estadísticamente significativa respecto al grupo control.	La calidad de vida mejora significativamente en la semana 8 en el grupo en tratamiento con infliximab 5 mg/kg respecto al grupo control ( $p < 0,001$ ) y este beneficio se mantiene en las semanas 30 y 54 ( $p < 0,001$ ).	El grupo en tratamiento con adalimumab 160/80 mg presenta una mayor remisión clínica, estadísticamente significativa, respecto al grupo control. No obstante para las variables secundarias, respuesta clínica y curación de la mucosa, no existen diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control.	La remisión clínica, la respuesta clínica, la curación de la mucosa y la calidad de vida en el grupo en tratamiento con adalimumab 160/80 mg presentan superioridad estadísticamente significativa respecto al grupo control.	La remisión clínica, la respuesta clínica, la curación de la mucosa y la calidad de vida en los grupos en tratamiento con golimumab presentan superioridad estadísticamente significativa respecto al grupo control.	La respuesta clínica mantenida hasta la semana 54 en los grupos en tratamiento con golimumab presenta superioridad estadísticamente significativa respecto al grupo control. La remisión clínica en la semana 54 en el grupo en tratamiento con golimumab 100 mg c/4 semanas presenta superioridad estadísticamente significativa respecto al grupo control. Pero entre golimumab 50 mg c/4 semanas y placebo no existen diferencias significativas. La curación de la mucosa en la semana 54 en los grupos en tratamiento con golimumab presenta superioridad estadísticamente significativa respecto al grupo control.

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) <sup>10</sup> (continuación)							
Autor y año Tipo de estudio (características)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 1) Fase III (54 semanas)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 2) Fase III (30 semanas)	Feagan, <i>et al.</i> 2007 (ACT 1, ACT 2) Fase III (30-54 semanas)	Reinisch, <i>et al.</i> 2011 (ULTRA 1) Fase III (8 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2012 (ULTRA 2) Fase III (52 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-SC) Fase II-III (6 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-M) Fase III (54 semanas)
<b>Comentarios</b>	Ambos regímenes de infliximab son igualmente efectivos. Así el de elección es el de de dosis más bajas: 5 mg/kg.			Inicialmente este estudio incluía sólo dos grupos de tratamiento (adalimumab 160/80 mg y placebo), pero se realizó una enmienda para introducir un tercer grupo (adalimumab 80/40 mg). El grupo en tratamiento con adalimumab 160/80 mg presenta mejores resultados de eficacia que el grupo en tratamiento con adalimumab 80/40 mg. Por ello, el primer régimen es el de elección.	En este estudio los pacientes podían haber sido tratados anteriormente con fármacos anti-TNF $\alpha$ . No obstante, los pacientes son estratificados según exposición previa a los mismos o no y los resultados se dan desagregados.	En la Fase III, ambos regímenes de golimumab son igualmente efectivos. Así, el de elección es el de dosis más bajas: golimumab 200 mg en la semana 0 y 100 mg en la semana 2.	Para la variable de eficacia secundaria respuesta clínica mantenida libre de corticoesteroides hasta la semana 54, el grupo en tratamiento con golimumab 50 mg c/4 semanas muestra superioridad estadísticamente significativa frente al grupo placebo, mientras que el grupo en tratamiento con golimumab 100 mg c/4 semanas no.
<b>Calidad</b>	1++	1++	1++	1++	1+	1++	1++
<p>CU: Colitis ulcerosa; IMM: inmunomodulador; AZA: azatioprima; 6-MP: 6 mercaptopurina; IBDQ: <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>.  <b>Remisión clínica:</b> definida como puntuación Mayo <math>\leq 2</math> sin subpuntuación individual <math>&lt;1</math>. <b>Respuesta clínica:</b> disminución en la puntuación Mayo <math>\geq 3</math> puntos y de al menos <math>\geq 30</math> % respecto al valor basal, además de disminución en la subpuntuación de sangrado rectal <math>\geq 1</math> o puntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1. <b>Curación de la mucosa:</b> subpuntuación endoscópica Mayo de 0 o 1.  <b>Calidad de vida en base al cuestionario IBDQ:</b> definiendo mejoría como incremento de, al menos, 16 puntos respecto al valor basal.</p>							

<b>Juicio ponderado: ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia?</b>	
<b>1. Volumen de la evidencia científica</b>	
<p>Para responder al objetivo de eficacia se localizaron seis ECA, dos para infliximab (ACT 1 y ACT 2)<sup>11,12</sup>, dos para adalimumab (ULTRA 1 y ULTRA 2)<sup>13,14</sup> y dos para golimumab (PURSUIT-SC y PURSUIT-M)<sup>15,16</sup>. Todos ellos son ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgos (1++) o con poco riesgo de sesgos (1+).</p> <p>En los seis ECA los pacientes incluidos presentan características basales similares y las variables de eficacia que se utilizan son las mismas, aunque no se define para todos ellos una variable principal común. Además, tanto en la inducción como en el mantenimiento, los ensayos coinciden en evaluar los resultados en las semanas 6-8 y 52-54 respectivamente. En base a todo lo anterior, es posible realizar comparaciones indirectas entre los tres agentes biológicos.</p> <p>Como limitaciones, señalar que en el estudio ULTRA 2 (adalimumab) los pacientes podían haber sido tratados anteriormente con anti-TNF<math>\alpha</math>. No obstante, los pacientes son estratificados según exposición previa a los mismos o no y los resultados se dan desagregados. Por otra parte, en este estudio los pacientes que no respondían a adalimumab podrían seguir en tratamiento con el mismo, pero pasaban a estar en un ensayo abierto, lo que en ULTRA 2 se asumía como fracaso al tratamiento (esto no ocurre para infliximab ni golimumab). Finalmente, la puntuación Mayo se calcula en ULTRA 2 como la peor puntuación de los últimos tres días para la frecuencia de deposiciones y la hemorragia rectal, mientras que, en los ECA de infliximab y golimumab como la puntuación media de los tres últimos días para estos ítems.</p>	
<b>2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización</b>	
<p>Los resultados obtenidos de estos estudios son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. Por otra parte, las variables que se utilizan en los estudios son las que se recomiendan para esta patología.</p>	
<b>3. Consistencia</b>	
<p>Tanto para infliximab como para golimumab, los resultados de ACT 1 y ACT 2 y PURSUIT-SC y PURSUIT-M, son consistentes entre sí respectivamente.</p> <p>Sin embargo, en el caso de adalimumab, ULTRA 1 y ULTRA 2, aunque coinciden en los resultados para la variable principal (remisión clínica en la semana 8) difieren en los resultados de las variables secundarias. En ULTRA 1 no se observan, para las variables respuesta clínica y curación de la mucosa (en la semana 8), diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control, mientras que en ULTRA 2 sí. Esta discrepancia puede deberse a las altas tasas de respuestas del grupo placebo en ULTRA 1.</p>	
<b>4. Relevancia/impacto clínico</b>	
<p>Los tres agentes biológicos presentan una eficacia estadísticamente superior a placebo. La evidencia disponible es limitada, ya que no existen ensayos comparativos <i>head-to-head</i>.</p> <p>A la luz de los resultados obtenidos en las comparaciones indirectas ajustadas, infliximab, adalimumab y golimumab son alternativas terapéuticas de similar eficacia para el tratamiento de la CU moderada-grave en pacientes adultos <i>naïve</i> a agentes biológicos.</p>	
<b>5. Otros factores</b>	
Nada reseñable.	
<b>6. Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
Infliximab a dosis de 5 mg/kg (semanas 0, 2, 6 y posteriormente c/8 semanas) es más eficaz que placebo tanto en el período de inducción como en el de mantenimiento (ACT 1 y ACT 2) <sup>11,12</sup> .	1++
Adalimumab a dosis de 160 mg (semana 0), 80 mg (semana 2) y posteriormente 40 mg c/2 semanas, es más eficaz que placebo tanto en el período de inducción como en el de mantenimiento (ULTRA 1 y ULTRA 2) <sup>13,14</sup> .	1++/1+
Golimumab a dosis de 200 mg (semana 0), 100 mg (semana 2) y 100 mg ó 50 mg c/4 semanas, es más eficaz que placebo tanto en el período de inducción como en el de mantenimiento <sup>15,16</sup> .	1++

<b>Juicio ponderado: ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia? (continuación)</b>	
<b>6. Calidad o nivel de la evidencia científica (continuación)</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
<p>Los análisis de comparaciones indirectas ajustadas revelan que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En el período de inducción, para la variable remisión clínica, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres fármacos anti-TNF<math>\alpha</math>. Por tanto, pueden considerarse fármacos similares en estos términos.</li> <li>▪ En el período de inducción, para las variables respuesta clínica y curación de la mucosa existen diferencias estadísticamente significativas entre infliximab y adalimumab.</li> <li>▪ En el período de mantenimiento, para las variables remisión clínica, respuesta clínica y curación de la mucosa no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres fármacos anti-TNF<math>\alpha</math>. Por tanto, pueden considerarse fármacos similares en estos términos.</li> </ul>	–
<b>7. Recomendación</b>	<b>Grado de recomendación</b>
Infliximab, adalimumab y golimumab se consideran alternativas válidas para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada-grave en pacientes adultos <i>naïve</i> a agentes biológicos, ya que han demostrado ser más eficaces que placebo tanto en el período de inducción como en el de mantenimiento.	A
Respecto a la eficacia comparada, no existe suficiente evidencia para sugerir diferencias entre los tres fármacos anti-TNF $\alpha$ .	B



## Anexo 7. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la eficacia de las terapias biológicas en pacientes con colitis ulcerosa pretratados con fármacos anti-TNF $\alpha$

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) <sup>10</sup> .	
<b>Autor y año</b> <b>Tipo de estudio</b> (características)	<b>Sandborn, et al. 2012</b> <b>(ULTRA 2)</b> Fase III (52 semanas)
<b>Población</b>	Pacientes adultos con CU moderada-grave activa durante al menos 3 meses con una puntuación Mayo de 6-12 (subpuntuación endoscópica de al menos 2) a pesar de tratamiento con corticoesteroides y/o azatioprina y/o 6-mercaptopurina.
<b>Intervención</b>	Dos grupos: - Adalimumab 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y después 40 mg c/2 semanas. - Placebo cada 2 semanas, empezando en la semana 0.
<b>Variables resultado considerado</b>	PRIMARIA - Remisión clínica en las semanas 8 y 52. SECUNDARIAS - Respuesta clínica en las semanas 8 y 52. - Curación de la mucosa en la semanas 8 y 52. - Respondedores IBDQ en las semanas 8 y 52.
<b>Resultados</b>	En el período de inducción no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En el período de mantenimiento sí existen diferencias significativas para la variable principal (remisión clínica en la semana 52) y para la variable respuesta clínica; siendo superior el grupo en tratamiento con adalimumab. Sin embargo, no existen diferencias respecto a las variables curación de la mucosa y respondedores IBDQ.
<b>Comentarios</b>	En este estudio los pacientes podían haber sido tratados anteriormente con fármacos anti-TNF $\alpha$ . Los pacientes son estratificados según exposición previa a los mismos o no y los resultados se dan desagregados.
<b>Calidad</b>	1+

<b>Juicio ponderado: ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia en pacientes pretratados con los mismos?</b>	
<b>1. Volumen de la evidencia científica</b>	
Para responder al objetivo de eficacia en pacientes pretratados con medicamentos biológicos únicamente se localizó un ECA de adalimumab (ULTRA 2) <sup>14</sup> . Se trata de un ensayo clínico de alta calidad con poco riesgo de sesgos (1+).	
<b>2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización</b>	
Los resultados obtenidos de estos estudios son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. Por otra parte, las variables que se utilizan en los estudios son las que se recomiendan para esta patología.	
<b>3. Consistencia</b>	
No procede.	
<b>4. Relevancia/impacto clínico</b>	
La evidencia disponible es limitada, y, por tanto, no pueden establecerse recomendaciones claras en base a la misma. Serán necesarios más estudios que evalúen la eficacia de los agentes biológicos en pacientes pretratados con los mismos a más largo plazo así como con un diseño <i>head-to-head</i> .	
<b>5. Otros factores</b>	
Nada reseñable.	
<b>6. Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
En el período de inducción, adalimumab no es más eficaz que placebo (ULTRA 2) <sup>14</sup> .	1+
En el período de mantenimiento, adalimumab presenta mayor eficacia que placebo para las variables remisión clínica y respuesta clínica, pero no para las variables curación de la mucosa y respondedores IBDQ (ULTRA 2) <sup>14</sup> .	1+
<b>7. Recomendación</b>	<b>Grado de recomendación</b>
En pacientes previamente tratados con agentes biológicos, el tratamiento con adalimumab presenta beneficios clínicos. Sin embargo, la evidencia disponible es limitada y no pueden establecerse recomendaciones claras en base a la misma. <i>*Para infliximab y golimumab no existe evidencia sobre la eficacia en pacientes pretratados con agentes biológicos. Por lo tanto, no pueden establecerse recomendaciones al respecto.</i>	B

## Anexo 8. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la seguridad de las terapias biológicas en pacientes con colitis ulcerosa

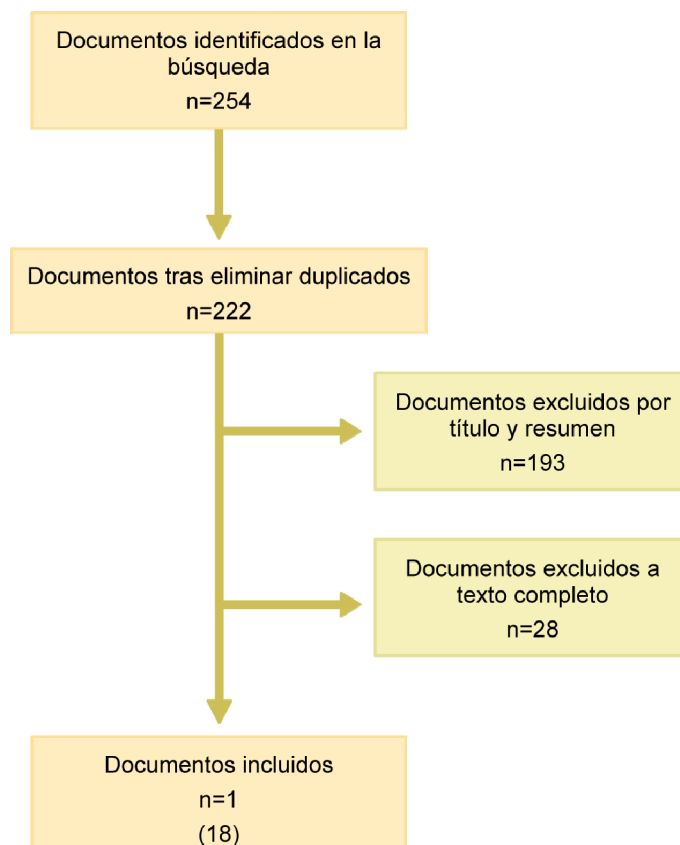
Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) <sup>10</sup>			
Autor y año Tipo de estudio (características)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 1) Fase III (54 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2012 (ULTRA 2) Fase III (52 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-M) Fase III (54 semanas)
<b>Población</b>	Pacientes con CU activa con una puntuación Mayo de 6-12 y enfermedad moderada-grave en sigmoidoscopia (subpuntuación endoscópica Mayo de al menos 2) a pesar de tratamiento con corticoesteroides solos o en combinación con AZA o 6-MP.	Pacientes adultos con CU moderada-grave activa durante al menos 3 meses con una puntuación Mayo de 6-12 (subpuntuación endoscópica de al menos 2) a pesar de tratamiento con corticoesteroides y/o AZA y/o 6-MP.	Pacientes incluidos en los estudios PURSUIT-IV (no publicado) o PURSUIT-SC que completaron el ciclo de inducción.
<b>Intervención</b>	Infliximab 5 o 10 mg/kg, o placebo en las semanas 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas hasta la semana 46.	Dos grupos: - Adalimumab 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y después 40 mg c/2 semanas. - Placebo cada 2 semanas, empezando en la semana 0.	Los pacientes que respondieron al ciclo de inducción fueron randomizados a: - Golimumab 50 mg c/4 semanas hasta la semana 52. - Golimumab 100 mg c/4 semanas hasta la semana 52. - Placebo c/4 semanas hasta la semana 52.
<b>Variables resultado consideradas</b>	EA, EAG, EA que conlleva discontinuación del tratamiento y EA infecciosos.		

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) <sup>10</sup> (continuación)					
Autor y año Tipo de estudio (características)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 1) Fase III (54 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2012 (ULTRA 2) Fase III (52 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-M) Fase III (54 semanas)		
<b>Resultados</b>	Tanto infliximab, como adalimumab, como golimumab fueron bien tolerados y presentaron un perfil de seguridad similar al de placebo. En la siguiente tabla se detallan las variables de seguridad comunes a los tres ECA:				
		EA	EAG	EA que conlleva discontinuación del tratamiento	EA infecciosos
	<b>INFLIXIMAB</b>				
	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 1)	87,6 %	21,5 %	8,3 %	43,8 %
	<b>ADALIMUMAB</b>				
	Sandborn, <i>et al.</i> 2012 (ULTRA 2)	82,9 %	12,1 %	8,9 %	45,1 %
	<b>GOLIMUMAB 50 mg</b>				
	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-M)	72,7 %	8,4 %	5,2 %	39,0 %
<b>GOLIMUMAB 100 mg</b>					
Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-M)	73,4 %	14,3 %	9,1 %	39,0 %	
<b>Comentarios</b>	–	La principal limitación de este ECA es que se incluyen pacientes previamente tratados con fármacos anti-TNF $\alpha$ y los resultados de seguridad se dan de manera agregada para pacientes expuestos o no. Esto dificulta su comparabilidad con los estudios de infliximab y golimumab.		–	
<b>Calidad</b>	1++	1+		1++	
AZA: azatioprima; 6-MP: 6 mercaptopurina.					

<b>Juicio ponderado: ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor seguridad?</b>	
<b>1. Volumen de la evidencia científica</b>	
<p>Con objeto de evaluar la seguridad a largo plazo se incluyeron los tres ECA con una mayor duración de seguimiento: ACT 1 para infliximab<sup>11</sup>, ULTRA 2 para adalimumab<sup>14</sup> y PURSUIT-M para golimumab<sup>16</sup>. Todos ellos son ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgos (1++) o con poco riesgo de sesgos (1+).</p> <p>En los tres ECA los pacientes incluidos presentan características basales similares y se utilizan variables comunes de seguridad. Además el período de seguimiento es comparable (54 semanas para infliximab y golimumab, y 52 semanas para adalimumab).</p> <p>Como principal limitación señalar que en el estudio ULTRA 2 (adalimumab) se incluyen pacientes previamente tratados con fármacos anti-TNF<math>\alpha</math> y los resultados de seguridad se dan de manera agregada para pacientes expuestos o no. Esto dificulta su comparabilidad con los estudios de infliximab y golimumab.</p> <p>No obstante, dado que no se localizó evidencia directa, ni indirecta ajustada que comparase la seguridad relativa de los tres medicamentos, se realizaron comparaciones indirectas no ajustadas.</p>	
<b>2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización</b>	
<p>Los resultados obtenidos de estos estudios son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual.</p>	
<b>3. Consistencia</b>	
No procede.	
<b>4. Relevancia/impacto clínico</b>	
<p>Los agentes biológicos se toleran bien y presentan un perfil de seguridad similar. Por tanto, la relación beneficio-riesgo es favorable.</p> <p>No obstante, las conclusiones se obtienen tras realizar comparaciones indirectas no ajustadas, con las limitaciones que ello conlleva. Así, estos datos deben manejarse con precaución.</p>	
<b>5. Otros factores</b>	
Nada reseñable.	
<b>6. Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
Tanto infliximab, como adalimumab, como golimumab fueron bien tolerados y presentaron un perfil de seguridad similar al del placebo (ACT 1, ULTRA 2, PURSUIT-M) <sup>11,14,16</sup> .	1++/1+
En base a comparaciones indirectas no ajustadas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los tres agentes biológicos presentan un porcentaje similar de EA, EA que conllevan discontinuación del tratamiento y EA infecciosos.</li> <li>- Infliximab es el agente biológico que mayor porcentaje de EAG presenta.</li> </ul>	-
<b>7. Recomendación</b>	<b>Grado de recomendación</b>
Infliximab, adalimumab y golimumab se toleran bien y presentan un perfil de seguridad similar al del placebo.	A
Respecto a la seguridad comparada, no existe suficiente evidencia para sugerir diferencias entre los tres fármacos anti-TNF $\alpha$ .	B

## Anexo 9. Diagrama de flujo de selección de artículos para la búsqueda bibliográfica de la relación coste-efectividad y motivos de exclusión

### Diagrama de flujo de selección de evaluaciones económicas



### Artículos excluidos por título y resumen

Motivo exclusión	N.º artículos
Población	62
Intervención: no terapia biológica	53
Otros diseños	78
<b>TOTAL</b>	<b>193</b>

### Artículos excluidos a texto completo

Motivo exclusión	N.º artículos
Intervención: el comparador no es otra terapia biológica	27
Póster	1
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>

## Anexo 10. Evaluación de la calidad de los estudios económicos

Guía CASPe para evaluaciones económicas		Lofland, <i>et al.</i> 2013
A. Validez preguntas de eliminación	1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	Sí
	2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	Sí
Evaluación costes y consecuencias	3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	Sí
	4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	Sí
	5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	Sí
	6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?	n.p.
B. Resultados	7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	Dólar/remisión clínica Dólar/remisión clínica prolongada Dólar/NNT
	8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	Sí
C. ¿Ayudan los resultados?	9. ¿Sería igualmente efectivo en tu medio?	Sí
	10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?	No
	11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?	No
n.p.: no procede.		

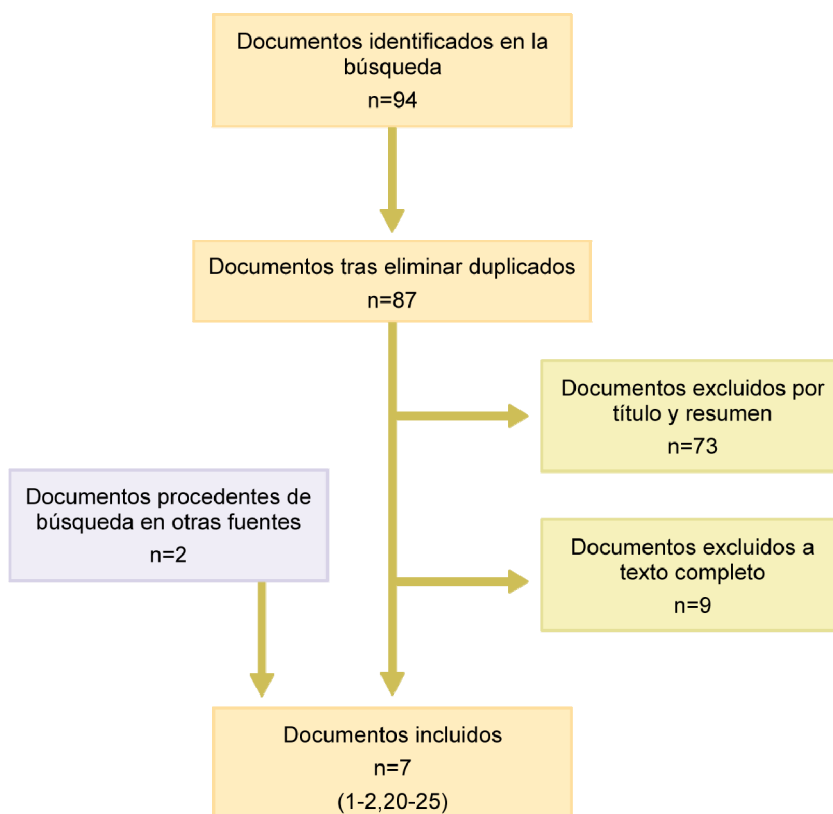
## Anexo 11. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la relación coste-efectividad de las terapias biológicas en pacientes con colitis ulcerosa

Síntesis de la evidencia de eficiencia de infliximab y adalimumab en colitis ulcerosa moderada-grave				
Referencia	Tipo de estudio Perspectiva Moneda Año	Tratamientos comparados	Resultados / conclusiones	(Guía CASPe)
Lofland, <i>et al.</i> 2013	ACE. Pagador. Dólares 2012	Infliximab Adalimumab	<p>Coste por remisión clínica pacientes <i>naïve</i> semana 8, 52 y 54:                      Infliximab: 42.086 \$, 147.379 \$, 147.379 \$                      Adalimumab: 79.558 \$, 320.097\$, 330.767 \$.</p> <p>Coste por remisión clínica para todos los pacientes semana 8, 52 y 54:                      Infliximab: 42.086 \$, 147.379 \$, 147.379 \$                      Adalimumab: 113.812 \$, 349.197 \$, 360.836 \$.</p> <p>Coste por remisión clínica prolongada pacientes <i>naïve</i>:                      Infliximab: 203.205 \$                      Adalimumab: 682.873 \$</p> <p>Coste por remisión clínica prolongada para todos los pacientes:                      Infliximab: 203.205 \$                      Adalimumab: 698.393 \$</p> <p>Infliximab estuvo asociado a un menor coste por remisión clínica, remisión prolongada y por NNT que adalimumab independientemente del subgrupo de pacientes analizado.</p>	Alto
ACE: análisis coste-efectividad; n.d: no disponible; n.p: no procede.				



## Anexo 12. Diagrama de flujo de selección de artículos para la búsqueda bibliográfica de la monitorización del tratamiento y motivos de exclusión

### Diagrama de flujo de selección de guías de práctica clínica



### Artículos excluidos por título y resumen

Motivo exclusión	Nº artículos
No relacionado con el tema	2
Otros objetivos	20
Población: otra patología	9
Población: no humanos	1
Población:	13
- Niños	9
- Embarazadas	4
Intervención: no terapia biológica con infliximab, adalimumab o golimumab	6
Otros diseños	13
Otro idioma	7
<b>TOTAL</b>	<b>73</b>

## Artículos excluidos a texto completo

Artículo	Motivo de exclusión
Nielsen, <i>et al.</i> 2013 <sup>26</sup>	Otro diseño: caso clínico.
Eugene, <i>et al.</i> 2012 <sup>27-29</sup> (3 artículos)	Son resúmenes de los distintos capítulos de la GPC del <i>American Collage of Gastroenterology</i> . Esta guía se publicó en 2010, y por lo tanto queda fuera del período fijado en la estrategia de búsqueda (a partir de 2011).
Dignass, <i>et al.</i> 2012 <sup>30</sup>	Otro objetivo.
Gomollón, <i>et al.</i> 2013 <sup>31</sup>	En este artículo se hace una síntesis de la guía GETECCU. Se excluye porque ya se ha incluido la guía completa.
Assche, <i>et al.</i> 2011 <sup>32</sup>	Otro objetivo.
Ramakrishna, <i>et al.</i> 2012 <sup>33</sup>	Otro objetivo.
Reinisch, <i>et al.</i> 2012 <sup>34</sup>	Otro diseño.

## Anexo 13. Calidad metodológica de las guías seleccionadas, según el instrumento AGREE II

Puntuación estandarizada de los diferentes dominios del instrumento AGREE II para las guías seleccionadas <sup>a</sup>							
	D1. Alcance y objetivo	D2. Participación de los implicados	D3. Rigor en la elaboración	D4. Claridad de presentación	D5. Aplicabilidad	D6. Independencia editorial	Evaluación global de la guía
<b>Toronto Consensus Statement 2012</b>	77,77 %	16,66 %	52,38 %	75 %	11,11 %	100 %	55,48 %
<b>GETECCU 2013</b>	100 %	75 %	71,43 %	83,33 %	33,33 %	83,33 %	74,4 %
<b>SIGE-IB-IBD 2011</b>	77,77 %	16,66 %	28,57 %	75 %	0 %	100 %	49,66 %
<b>British Society of Gastroenterology 2013</b>	100 %	50 %	57,14 %	75 %	55,55 %	100 %	72,95 %
<b>Second European evidence-based consensus 2012</b>	100 %	33,33 %	61,9 %	75 %	22,22 %	16,66 %	51,52 %
<b>NICE 2013</b>	100 %	75 %	76,19 %	83,33 %	44,44 %	50 %	71,49 %
<b>London Position Statement 2011</b>	66,66 %	41,66 %	28,57 %	75 %	22,22 %	100 %	55,68 %

<sup>a</sup> La calidad metodológica de las guías fue evaluada de forma independiente por dos evaluadores. La puntuación total de cada dominio fue la suma de las puntuaciones totales obtenidas por cada evaluador. Para calcular la puntuación estandarizada del dominio se utilizó la siguiente fórmula: puntuación obtenida - puntuación mínima posible / puntuación máxima posible - puntuación mínima posible.

## Anexo 14. Resumen y clasificación de la evidencia científica para las situaciones en las que está indicado el inicio del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con colitis ulcerosa

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN). ECA <sup>10</sup>							
Autor y año Tipo de estudio (características)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 1) Fase III (54 semanas)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 2) Fase III (30 semanas)	Feagan, <i>et al.</i> 2007 (ACT 1, ACT 2) Fase III (30-54 semanas)	Reinisch, <i>et al.</i> 2011 (ULTRA 1) Fase III (8 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2012 (ULTRA 2) Fase III (52 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-SC) Fase II-III (6 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-M) Fase III (54 semanas)
<b>Población</b>	Pacientes adultos con colitis ulcerosa.						
<b>Intervención/ Variables resultado consideradas</b>	Criterios de inicio de tratamiento con agentes biológicos.						
<b>Resultados</b>	CU activa con una puntuación Mayo de 6-12 y enfermedad moderada-grave en sigmoidoscopia (subpuntuación endoscópica Mayo de al menos 2) a pesar de tratamiento con corticoesteroides solos o en combinación con AZA o 6-MP.	CU activa con una puntuación Mayo de 6-12 y enfermedad moderada-grave en sigmoidoscopia (subpuntuación endoscópica Mayo de al menos 2) a pesar de tratamiento con corticoesteroides solos o en combinación con AZA, 6-MP o 5-aminosalicilatos.	Los definidos para ACT 1 y ACT 2.	CU moderada-grave activa, definida como una puntuación Mayo de 6-12, con una subpuntuación endoscópica de 2-3 a pesar de tratamiento concomitante y estable con corticoesteroides y/o IMM.	CU moderada-grave activa durante al menos 3 meses con una puntuación Mayo de 6-12 (subpuntuación endoscópica de al menos 2) a pesar de tratamiento con corticoesteroides y/o AZA y/o 6-MP.	CU moderada-grave activa con una puntuación Mayo de 6-12 (subpuntuación endoscópica de al menos 2). Los pacientes no respondían a una o más de las siguientes alternativas: mesalamina, corticoesteroides, AZA, 6-MP o eran corticoide-dependientes.	Pacientes incluidos en los estudios PURSUIT-IV (no publicado) o PURSUIT-SC que completaron el ciclo de inducción.
<b>Comentarios</b>	-						
<b>Calidad</b>	1++	1++	1++	1++	1+	1++	1++

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN). GPC <sup>10</sup>							
Autor y año Tipo de estudio (características)	Toronto Consensus Statement 2012	GETECCU 2013	British Society of Gastroenterology 2013	Second European evidence-based consensus 2012	NICE 2013	London Position Statement 2011	SIGE-IB-IBD 2011
<b>Población</b>	Pacientes adultos con colitis ulcerosa.						
<b>Intervención/ Variables resultado consideradas</b>	Criterios de inicio de tratamiento con agentes biológicos.						
<b>Resultados</b>	En el tratamiento de la CU severa en pacientes hospitalizados que fracasan a corticoides intravenosos tanto ciclosporina como infliximab son alternativas válidas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se recomienda el uso de infliximab en la inducción de la remisión en pacientes con brotes de CU grave, especialmente si son refractarios a corticoides.</li> <li>- Se recomienda el uso tanto de infliximab como de adalimumab en la inducción de la remisión en pacientes con brotes de CU moderada esteroide-dependiente o esteroide-resistente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En pacientes con CU grave que han fracasado a corticoides intravenosos, se recomienda el tratamiento de rescate con ciclosporina o infliximab.</li> <li>- Infliximab puede administrarse como terapia puente al tratamiento con inmunosupresores (AZA o 6-MP).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En pacientes con CU refractaria a corticoides intravenosos se recomienda el tratamiento con ciclosporina, infliximab o tacrolimus.</li> <li>- Pacientes con CU moderada activa refractaria a corticoides orales pueden ser tratados con terapia anti-TNF<math>\alpha</math> o tacrolimus, aunque también son alternativas la cirugía y los corticoides intravenosos.</li> <li>- Pacientes con CU moderada activa refractaria a tiopurinas pueden ser tratados con terapia anti-TNF<math>\alpha</math> o tacrolimus, aunque también debe considerarse la colectomía.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se recomienda el tratamiento con infliximab para el tratamiento de las manifestaciones subagudas de la CU.</li> <li>- Se recomienda el tratamiento con infliximab para las exarcebaciones agudas de CU sólo en aquellos pacientes en los que la ciclosporina está contraindicada o es clínicamente inapropiada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliximab es efectivo para el tratamiento de la CU moderada-grave refractaria al tratamiento.</li> <li>- Infliximab constituye una alternativa para aquellos pacientes que ingresan por CU grave refractaria a corticoides intravenosos.</li> <li>- Los pacientes con CU refractaria a corticoides intravenosos que han respondido a infliximab pueden tener respuesta prolongada a inmunomoduladores orales sin necesidad de retratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se recomienda el tratamiento de inducción con infliximab en pacientes con CU moderada-grave refractarios a corticoides sistémicos o cortico-dependientes, y en pacientes con intolerancia o refractarios a tiopurinas.</li> </ul>

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN). GPC <sup>10</sup> (continuación)							
Autor y año Tipo de estudio (características)	Toronto Consensus Statement 2012	GETECCU 2013	British Society of Gastroenterology 2013	Second European evidence-based consensus 2012	NICE 2013	London Position Statement 2011	SIGE-IB-IBD 2011
<b>Comentarios</b>	La evidencia procede de revisiones sistemáticas, ECA y estudios observacionales.	La evidencia procede de una revisión sistemática, varios ECA de alta calidad y un estudio retrospectivo.	La evidencia procede de varios ECA de alta calidad. Sin embargo, la evidencia en la que está basada la recomendación como terapia puente al tratamiento con inmunosupresores no se hizo explícita.	La evidencia para infliximab procede una revisión Cochrane y de varios ECA de alta calidad. En el caso de adalimumab, de ECA de alta calidad.	La evidencia procede de otras dos guías del NICE: NICE technology appraisal guidance 140 y 163. Ambas se basan en ECA de alta calidad.	La evidencia procede de varios ECA de alta calidad. En el caso de la indicación de los biológicos como terapia puente a inmunosupresores, la evidencia es escasa (resultados preliminares en formato póster), serían necesarios más datos.	La evidencia procede de dos revisiones sistemáticas y dos ECA de alta calidad.
<b>Calidad</b>	1++	1++	1++/4	1++	1++	1++	1++
AZA: azatioprima; 6-MP: 6 mercaptopurina.							

<b>Juicio ponderado: ¿En qué situaciones estaría indicado el inicio del tratamiento con fármacos anti-TNF<math>\alpha</math> en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave?</b>	
<b>1. Volumen de la evidencia científica</b>	
<p>Para responder a esta pregunta de investigación se localizaron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 ECA, dos para infliximab (ACT 1 y ACT 2)<sup>11,12</sup>, dos para adalimumab (ULTRA 1 y ULTRA 2)<sup>13,14</sup> y dos para golimumab (PURSUIT-SC y PURSUIT-M)<sup>15,16</sup>. Todos ellos son ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgos (1++) o con poco riesgo de sesgos (1+).</li> <li>- 7 guías de práctica clínica<sup>1-2,20-25</sup>. La mayoría de ellas se basan, para establecer las recomendaciones en ECA de alta calidad con muy poco riesgo de sesgos (1++).</li> </ul> <p>La principal limitación asociada a las GPC es que éstas no incluyen información para golimumab y que, en el caso de adalimumab, la información disponible es menor que para infliximab, por tratarse de fármacos con una comercialización más reciente.</p>	
<b>2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización</b>	
<p>Los resultados obtenidos son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos en los estudios no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. Además, los escenarios que se plantean son los que tienen lugar en la práctica clínica diaria.</p> <p>Por tanto, las recomendaciones establecidas son generalizables al colectivo de pacientes adultos con colitis ulcerosa.</p>	
<b>3. Consistencia</b>	
<p>Los criterios de inclusión de los distintos ECA son similares, no existiendo entre ellos diferencias sustanciales. Respecto a las GPC, establecen recomendaciones en una misma línea, no apreciándose heterogeneidad entre ellas.</p>	
<b>4. Relevancia/impacto clínico</b>	
<p>Las conclusiones derivadas de los distintos documentos son de elevada aplicabilidad en la práctica clínica habitual y de gran utilidad en el manejo de pacientes con colitis ulcerosa.</p>	
<b>5. Otros factores</b>	
<p>Nada reseñable.</p>	
<b>6. Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
<p>Los fármacos anti-TNF<math>\alpha</math> han demostrado su eficacia en pacientes con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias<sup>11-16</sup>.</p>	1++
<p>Las GPC recomiendan su uso en el escenario anterior, así como en pacientes con CU grave, refractaria a corticoides administrados a dosis plenas (vía intravenosa) y en pacientes CU moderada-grave, dependiente de corticoides<sup>1-2, 20-25</sup>.</p>	1++/4
<b>7. Recomendación</b>	<b>Grado de recomendación</b>
<p>Pacientes con CU moderada-grave, en pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-MP o AZA, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.</p>	A
<p>Pacientes con CU grave, refractaria a corticoides administrados a dosis plenas, por vía intravenosa. En este escenario clínico, la ciclosporina puede ser una alternativa eficaz a infliximab, principalmente en pacientes que no han recibido previamente inmunosupresores, si no existen contraindicaciones para su empleo y si es factible su uso en el hospital*.</p>	A
<p>Pacientes con CU moderada-grave, dependiente de corticoides, tras fracaso o intolerancia a inmunosupresores tiopurínicos*.</p>	B
<p>*Antes de iniciar tratamiento con anti-TNF<math>\alpha</math>, debería valorarse la opción de colectomía.</p>	

## Anexo 15. Resumen y clasificación de la evidencia científica para determinar cuándo el tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ es eficaz

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) <sup>10</sup>									
Autor y año Tipo de estudio (características)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 1) Fase III (54 semanas)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 2) Fase III (30 semanas)	Reinisch, <i>et al.</i> 2011 (ULTRA 1) Fase III (8 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2012 (ULTRA 2) Fase III (52 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-SC) Fase II-III (6 semanas)	Toronto Consensus Statement 2012	Second European evidence- based consensus 2012	British Society of Gastroenterology 2013	SIGE-IB-IBD 2011
<b>Población</b>	Pacientes con CU activa con una puntuación Mayo de 6-12 y enfermedad moderada-grave en sigmoidoscopia (subpuntuación endoscópica Mayo de al menos 2) a pesar de tratamiento con corticoesteroides solos o en combinación con AZA o 6-MP.	Pacientes con CU activa con una puntuación Mayo de 6-12 y enfermedad moderada-grave en sigmoidoscopia (subpuntuación endoscópica Mayo de al menos 2) a pesar de tratamiento con corticoesteroides solos o en combinación con AZA, 6-MP o 5-aminosalicilatos.	Pacientes con CU moderada-grave activa, definida como una puntuación Mayo de 6-12, con una subpuntuación endoscópica de 2-3 a pesar de tratamiento concomitante y estable con corticoesteroides y/o IMM.	Pacientes con CU moderada-grave activa durante al menos 3 meses con una puntuación Mayo de 6-12 (subpuntuación endoscópica de al menos 2) a pesar de tratamiento con corticoesteroides y/o AZA y/o 6-MP.	Pacientes con CU moderada-grave activa con una puntuación Mayo de 6-12 (subpuntuación endoscópica de al menos 2). Los pacientes no respondían a una o más de las siguientes alternativas: mesalamina, corticoesteroides, AZA, 6-MP o eran corticoide-dependientes.	Pacientes adultos hospitalizados con CU grave refractaria a corticoides intravenosos.	Pacientes con CU refractarios a corticoides intravenosos.	Pacientes con CU grave activa refractaria a corticoides intravenosos.	Pacientes con CU grave refractarios a corticoides intravenosos.
<b>Intervención/ Variables resultado consideradas</b>	Criterios para determinar cuándo el tratamiento es eficaz.								



Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) <sup>10</sup> (continuación)									
Autor y año Tipo de estudio (características)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 1) Fase III (54 semanas)	Rutgeerts, <i>et al.</i> 2005 (ACT 2) Fase III (30 semanas)	Reinisch, <i>et al.</i> 2011 (ULTRA 1) Fase III (8 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2012 (ULTRA 2) Fase III (52 semanas)	Sandborn, <i>et al.</i> 2013 (PURSUIT-SC) Fase II-III (6 semanas)	Toronto Consensus Statement 2012	Second European evidence-based consensus 2012	British Society of Gastroenterology y 2013	SIGE-IB-IBD 2011
<b>Resultados considerados</b>	Respuesta clínica o remisión clínica en la semana 8.	Respuesta clínica o remisión clínica en la semana 8.	Remisión clínica y respuesta clínica en la semana 8.	Remisión clínica y respuesta clínica en la semana 8.	Respuesta clínica y remisión clínica en la semana 6.	Se recomienda evaluar la respuesta a infliximab a los 5-7 días de iniciar el tratamiento.	Se recomienda evaluar la respuesta a infliximab a los 4-7 días de iniciar el tratamiento.	Se recomienda evaluar la respuesta a infliximab a los 4-7 días de iniciar el tratamiento.	Se recomienda evaluar la respuesta a infliximab a los 5 días de iniciar el tratamiento.
<b>Comentarios</b>	-	-	-	-	-	La evidencia procede de un ECA con un tamaño muestral pequeño.	La evidencia procede de ECA con un tamaño muestral pequeño y de estudios observacionales.	La evidencia procede de la opinión de expertos.	La evidencia procede de la opinión de expertos.
<b>Calidad</b>	1++	1++	1++	1+	1++	1+	1+	4	4

AZA: azatioprima; 6-MP: 6 mercaptopurina.

<b>Juicio ponderado: ¿Cuándo se considera que el tratamiento es eficaz?</b>	
<b>1. Volumen de la evidencia científica</b>	
<p>Para responder a esta pregunta de investigación se localizaron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 ECA, dos para infliximab (ACT 1 y ACT 2)<sup>11</sup>, dos para adalimumab (ULTRA 1 y ULTRA 2)<sup>13,14</sup> y uno para golimumab (PURSUIT-SC)<sup>15</sup>. Todos ellos son ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgos (1++) o con poco riesgo de sesgos (1+).</li> <li>- 4 guías de práctica clínica<sup>20,22-24</sup>: Las recomendaciones se basan en ECA de pequeño tamaño muestral y estudios observacionales o en la opinión de expertos. Así, el nivel de evidencia científica asignado es de 1+ ó 4.</li> </ul>	
<b>2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización</b>	
<p>Las características basales de los pacientes incluidos en los estudios no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. Por otra parte, las variables consideradas tanto en los ECA como en la GPC coinciden con las utilizadas por los clínicos. Por tanto, los resultados obtenidos son aplicables a la población general.</p>	
<b>3. Consistencia</b>	
<p>Los ECA incluidos son homogéneos entre sí, y coinciden en evaluar la remisión o respuesta clínica tras el período de inducción.</p> <p>Por otra parte, las GPC no presentan heterogeneidad, ya que coinciden en evaluar la respuesta, para pacientes con CU grave refractaria a corticoides intravenosos, a los 4-7 días de inicio del tratamiento con infliximab.</p>	
<b>4. Relevancia/impacto clínico</b>	
<p>Las conclusiones derivadas de los distintos documentos son de elevada aplicabilidad en la práctica clínica habitual y de gran utilidad en el manejo de pacientes con colitis ulcerosa.</p>	
<b>5. Otros factores</b>	
<p>Nada reseñable.</p>	
<b>6. Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
Los ECA incluidos coinciden en evaluar la eficacia de los fármacos anti-TNF $\alpha$ , en términos de remisión/respuesta clínica tras el período de inducción <sup>11,13-15</sup> .	1++
Las GPC recomiendan evaluar evaluar la respuesta a infliximab en el margen de 4-7 días tras iniciar el tratamiento en pacientes con CU grave refractaria a corticoides intravenosos <sup>20,22-24</sup> .	1+/4
En base a la experiencia clínica y al consenso del grupo de trabajo, se establecen los criterios para determinar cuándo el tratamiento es eficaz.	
<b>7. Recomendación</b>	<b>Grado de recomendación</b>
Se considera que el tratamiento es eficaz cuando los pacientes han alcanzado la remisión clínica o la respuesta clínica en la semana 14 para infliximab, en las semanas 4-8 para adalimumab y en las semanas 10-14 para golimumab.	√
En el caso de pacientes con CU grave refractaria a corticoides intravenosos, se recomienda evaluar la respuesta a los 4-7 días de iniciar el tratamiento con infliximab.	B

## Anexo 16. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la administración concomitante de inmunomoduladores

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) <sup>10</sup>	
<b>Autor y año</b> <b>Tipo de estudio</b> (características)	<b>Panaccione, et al. 2013</b> <b>(UC-SUCCESS)</b> Fase III (16 semanas)
<b>Población</b>	Pacientes mayores de 18 años con CU moderada-grave en base a la puntuación Mayo (puntuación de 6-9 o 9-12 respectivamente) y con evidencia endoscópica de CU (determinada por sigmoidoscopia los 14 días previos al momento basal). Los pacientes debían tener respuesta inadecuada al tratamiento con ciclosporina con o sin 5-ASA en las últimas 12 semanas, ser <i>naïve</i> a fármacos anti-TNF $\alpha$ y a AZA o sin tratamiento con AZA al menos 3 meses antes de ser reclutados.
<b>Intervención</b>	Los pacientes fueron randomizados en tres grupos: - INF 5 mg/kg en las semanas 0, 2,6 y 14, y cápsulas orales de placebo diarias. Los pacientes no respondedores a INF en la semana 8, recibieron infusiones de placebo en las semanas 8 y 10. - AZA 2,5 mg/kg cápsulas orales diarias e infusiones de placebo en las semanas 0,2 y 6. Los pacientes que respondieron a AZA en la semana 8, recibieron infusión de placebo en la semana 14. Los pacientes no respondedores recibieron infusiones de INF en las semanas 8, 10 y 14. - INF 5 mg/kg en las semanas 0, 2,6 y 14, y AZA 2,5 mg/kg cápsulas orales diarias. Los pacientes no respondedores en la semana 8, recibieron infusiones de placebo en las semanas 8 y 10.
<b>Variables resultado consideradas</b>	<b>VARIABLE PRIMARIA</b> - Remisión libre de corticoesteroides (definida como puntuación Mayo $\leq$ 2 sin subpuntuación individual $<$ 1, sin uso de ciclosporina) en la semana 16. <b>VARIABLES SECUNDARIAS</b> - Respuesta clínica (disminución en la puntuación Mayo $\geq$ 3 puntos y de al menos $\geq$ 30 % respecto al valor basal) en la semana 16. - Curación de la mucosa (subpuntuación endoscópica Mayo de 0 o 1) en la semana 16. - Cambios en el IBDQ en la semana 16 respecto al valor basal.
<b>Resultados</b>	Para la variable principal (remisión clínica libre de corticoesteroides en la semana 16), el brazo en tratamiento combinado con INF/ADA muestra mayores beneficios estadísticamente significativos que los brazos en tratamiento con INF o AZA monoterapia ( $p=0,017$ y $0,032$ respectivamente). Entre los dos brazos en monoterapia no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,813$ ). Para las variables secundarias, tanto la respuesta clínica, la curación de la mucosa, como la calidad de vida fueron superiores para el brazo en tratamiento combinado respecto a los brazos en tratamiento con monoterapia INF o AZA (a excepción del tratamiento combinado frente a monoterapia INF para la variable curación de la mucosa, en la que no hubo diferencias entre ambos brazos).
<b>Comentarios</b>	Tras la fase inicial de randomización estaba prevista la evaluación del tratamiento de mantenimiento en un ensayo abierto, pero se canceló debido a la publicación del RESTORE 2, que puso de manifiesto una mayor incidencia de reacciones graves a la infusión de INF en pacientes que recibían un régimen intermitente de INF. Así, el estudio que se diseñó para reclutar 600 pacientes incluyó finalmente 239 pacientes. Esto determina que la potencia para detectar diferencias entre los distintos brazos sea menor.
<b>Calidad</b>	1+

<b>Juicio ponderado: ¿Se podría considerar la administración concomitante de inmunomoduladores?</b>	
<b>1. Volumen de la evidencia científica</b>	
<p>Para responder a esta pregunta de investigación se localizó un ECA para infliximab (UC-SUCCESS)<sup>35</sup>. Se trata de un ensayo clínico de alta calidad con poco riesgo de sesgos (1+). La principal limitación de este estudio es su interrupción temprana, que conlleva la disminución de su potencia para detectar posibles diferencias entre los brazos. Por ello, los resultados deben interpretarse con cautela.</p>	
<b>2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización</b>	
<p>Los resultados obtenidos son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos en los estudios no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. Además, las variables resultados coinciden con las que se utilizan para evaluar a los pacientes con colitis ulcerosa.</p>	
<b>3. Consistencia</b>	
No procede.	
<b>4. Relevancia/impacto clínico</b>	
<p>La evidencia disponible es limitada, y, por tanto, no pueden establecerse recomendaciones claras en base a la misma. Serán necesarios más estudios que evalúen la eficacia de la administración concomitante de fármacos anti-TNF<math>\alpha</math> e inmunomoduladores.</p>	
<b>5. Otros factores</b>	
Nada reseñable.	
<b>6. Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
El tratamiento combinado con infliximab/azatioprina en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave presenta una mayor remisión libre de corticosteroides estadísticamente significativa en la semana 16 respecto al tratamiento en monoterapia con infliximab o azatioprina <sup>35</sup> .	1+
Para las variables secundarias, tanto la respuesta clínica, la curación de la mucosa, como la calidad de vida fueron superiores para el brazo en tratamiento combinado respecto a los brazos en tratamiento con monoterapia infliximab o azatioprina (a excepción del tratamiento combinado frente a monoterapia infliximab para la variable curación de la mucosa, en la que no hubo diferencias entre ambos brazos) <sup>35</sup> .	1+
<b>7. Recomendación</b>	<b>Grado de recomendación</b>
<p>En pacientes en tratamiento con infliximab, el tratamiento concomitante con inmunomoduladores presenta beneficios clínicos, sin embargo, la evidencia disponible es limitada y no pueden establecerse recomendaciones claras en base a la misma*.</p> <p><i>* En el caso de adalimumab y golimumab no existe evidencia para establecer recomendaciones en cuanto a la administración concomitante de los mismos con inmunomoduladores.</i></p>	B

## Anexo 17. Resumen y clasificación de la evidencia científica para el tratamiento de mantenimiento con fármacos anti-TNF $\alpha$

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) <sup>10</sup>					
Autor y año Tipo de estudio	GETECCU 2013	Second European evidence-based consensus 2012	London Position Statement 2011	British Society of Gastroenterology 2013	SIGE-IB-IBD 2011
<b>Población</b>	Pacientes adultos con colitis ulcerosa.				
<b>Intervención/ Variables resultado consideradas</b>	Criterios para realizar tratamiento de mantenimiento.				
<b>Resultados considerados</b>	Se recomienda el tratamiento de mantenimiento de la remisión con infliximab en pacientes con: - CU leve-moderada activa cortico-dependiente o cortico-resistente que han alcanzado remisión/ respuesta con infliximab a la dosis de 5 mg/kg cada 5 semanas. - CU grave en pacientes que han alcanzado la remisión tras tratamiento con infliximab.	Se recomienda el tratamiento de mantenimiento con infliximab en pacientes con CU grave que han respondido al tratamiento con el mismo.	Se recomienda el tratamiento de mantenimiento con infliximab en pacientes con CU refractaria a la terapia convencional que han respondido al tratamiento con el mismo, ya que es efectivo para mantener la respuesta y reducir el riesgo de colectomía.	No se recomienda el tratamiento de mantenimiento con infliximab en pacientes con CU, debido a la baja remisión libre de esteroides tras un año y a los datos limitados respecto a la necesidad de colectomía.	En pacientes con CU moderada-grave refractaria a corticoides o cortico-dependiente, se recomienda el tratamiento con infliximab siempre y cuando los pacientes hayan respondido al tratamiento de inducción con el mismo.
<b>Comentarios</b>	La evidencia para la primera recomendación procede de dos revisiones sistemáticas. Y para la segunda de revisiones sistemáticas (aunque en estas se incluyen pacientes en su mayoría con CU moderada) y de un estudio retrospectivo.	La evidencia para infliximab procede de dos ECA. En el caso de adalimumab, aunque no establecen ninguna recomendación, aportan dos ECA que evidencian su eficacia en el período de mantenimiento.	La evidencia para infliximab procede de dos ECA. En el caso de adalimumab, aunque no establecen ninguna recomendación, aportan los resultados de un ECA para el período de inducción.	La evidencia procede de ECA (recogida de datos posterior a la realización de los mismos).	La evidencia para infliximab procede de ECA. En el caso de adalimumab, aunque no establecen ninguna recomendación, aportan los resultados preliminares de un ECA para el período de inducción.
<b>Calidad</b>	1++/1+	1++	1++	1+	1++

<b>Juicio ponderado: ¿En qué casos estaría indicado el tratamiento de mantenimiento con fármacos anti-TNF<math>\alpha</math>?</b>	
<b>1. Volumen de la evidencia científica</b>	
<p>Para responder a esta pregunta de investigación se localizaron 5 guías de práctica clínica<sup>1,22-25</sup>. Las recomendaciones se basan en ECA de alta calidad con muy poco o poco riesgo de sesgos, así, el nivel de evidencia científica asignado es de 1++ o 1+.</p> <p>La principal limitación de todas ellas es que responden a nuestra pregunta de investigación para infliximab pero no para adalimumab ni golimumab, por tratarse de fármacos cuya indicación ha sido recientemente aprobada.</p>	
<b>2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización</b>	
<p>No existen potenciales diferencias entre la población evaluada y la real, ni la evidencia disponible se aleja de la práctica clínica habitual, por ello los resultados son aplicables y generalizables a la población general de pacientes con CU.</p>	
<b>3. Consistencia</b>	
<p>Todas las GPC a excepción de la de Mowat, <i>et al.</i> 2013, coinciden en recomendar el tratamiento de mantenimiento con infliximab siempre y cuando los pacientes hayan respondido previamente al período de inducción con el mismo. Así, podemos decir que los estudios incluidos son consistentes entre sí.</p>	
<b>4. Relevancia/impacto clínico</b>	
<p>Las conclusiones derivadas de los distintos documentos son de elevada aplicabilidad en la práctica clínica habitual y de gran utilidad en el manejo de pacientes con colitis ulcerosa.</p>	
<b>5. Otros factores</b>	
<p>Nada reseñable.</p>	
<b>6. Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
Las GPC recomiendan el tratamiento de mantenimiento con infliximab en pacientes con CU moderada-grave refractaria a la terapia convencional que han respondido al tratamiento de inducción con el mismo <sup>1,22-25</sup> .	1++/1+
Los ECA ACT 1, ULTRA 2 y PURSUIT-M ponen de manifiesto la eficacia y la seguridad de infliximab, adalimumab y golimumab en el período de mantenimiento <sup>11,14,16</sup> .	1++/1+
<b>7. Recomendación</b>	<b>Grado de recomendación</b>
Se recomienda la terapia de mantenimiento con fármacos biológicos en pacientes con colitis ulcerosa, moderada-grave, que han respondido a la pauta de inducción.	A
El fármaco que se emplee en el tratamiento de mantenimiento debe ser el mismo con el que se alcanzó la remisión/respuesta clínica.	A

## Anexo 18. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la retirada del tratamiento anti-TNF $\alpha$ en caso de respuesta sostenida

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) <sup>10</sup>		
Autor y año Tipo de estudio	London Position Statement 2011	SIGE-IB-IBD 2011
<b>Población</b>	Pacientes adultos con colitis ulcerosa.	
<b>Intervención/ Variables resultado consideradas</b>	Criterios para la retirada del tratamiento con fármacos anti-TNF.	
<b>Resultados</b>	En pacientes que han respondido a 12 meses de tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ , deben valorarse los beneficios de continuar con el tratamiento frente al riesgo de la discontinuación.	Puede llevarse a cabo tratamiento de mantenimiento con infliximab durante un año en pacientes que han respondido al mismo durante el período de inducción. El tratamiento durante más de un año debe ser evaluado caso a caso.
<b>Comentarios</b>	No hay evidencia disponible que apoye esta recomendación, se basa en la opinión de expertos.	No se explicita de donde procede la evidencia.
<b>Calidad</b>	4	4

Juicio ponderado: ¿Se podría considerar la retirada del tratamiento anti-TNF $\alpha$ en caso de respuesta sostenida?	
<b>1. Volumen de la evidencia científica</b>	
Para responder a esta pregunta de investigación se localizaron 2 guías de práctica clínica <sup>22,25</sup> . Ambas se basan en la opinión de expertos (4), dado que no hay evidencia disponible.	
<b>2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización</b>	
No existen potenciales diferencias entre la población evaluada y la real, ni la evidencia disponible se aleja de la práctica clínica habitual, por ello los resultados son aplicables y generalizables a la población general de pacientes con CU.	
<b>3. Consistencia</b>	
Ambas guías coinciden en considerar un año desde el inicio del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ , como el momento adecuado para valorar la suspensión de dicho tratamiento.	
<b>4. Relevancia/impacto clínico</b>	
Las conclusiones derivadas de las GPC son de elevada aplicabilidad en la práctica clínica habitual y de gran utilidad en el manejo de pacientes con colitis ulcerosa.	
<b>5. Otros factores</b>	
Nada reseñable.	
<b>6. Calidad o nivel de la evidencia científica</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
Las guías de práctica clínica coinciden en proponer la valoración de la suspensión del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ al año de iniciar el tratamiento con los mismos <sup>22,25</sup> .	4
<b>7. Recomendación</b>	<b>Grado de recomendación</b>
Se recomienda considerar la retirada de la terapia anti-TNF $\alpha$ en aquellos pacientes que se encuentren en remisión sostenida (clínica, biológica y endoscópica) tras al menos 1 año de tratamiento, valorando cada caso de forma individualizada, y teniendo en cuenta el curso previo de la enfermedad y la existencia de tratamiento inmunomodulador concomitante.	D





AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n Edificio ARENA 1.  
41020 Sevilla. España (Spain)  
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

[www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA)

