



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N°054-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ADALIMUMAB PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE CROHN SEVERA EN PACIENTES
CON FALLA AL TRATAMIENTO CON INFILIXIMAB**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS
Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS**



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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



SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
2. Patricia Rosario Pimentel Álvarez – Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-EESALUD
3. Yuani Miriam Román Morillo – Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
4. Matilde Corante Zambrano – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
6. Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
7. María Cecilia Cabrera - Médico Gastroenterólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
8. Danny Quinte Sarmiento – Médico Gastroenterólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins



CONFLICTO DE INTERÉS

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



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de Enfermedad de Crohn severa en pacientes con falla al tratamiento con infliximab. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú, 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-ASA	5-aminosalicilato
ACG	American College Gastroenterología
AGA	American Gastroenterology Association
CDAI	Crohn Disease Activity Index
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECCO	European Crohn and Colitis Organisation
EII	Enfermedad Intestinal Inflamatoria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía(s) de Práctica clínica
PRC	Proteína reactiva C
VSE	Velocidad de Sedimentación Eritrocitaria
TPMT	Tiopirina Metiltransferasa
TNF	Factor de Necrosis Tumoral (siglas en inglés)
SIGE	Sociedad Italiana de Gastroenterología (siglas en italiano)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. ASPECTOS GENERALES.....	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	10
III.	METODOLOGIA.....	12
	A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	12
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
IV.	RESULTADOS.....	14
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
	i. Guías de práctica clínica.....	15
V.	DISCUSION.....	25
VI.	CONCLUSIONES.....	28
VII.	RECOMENDACIONES.....	29
VIII.	REFERENCIAS BibliografICAS.....	30
	ANEXO N°1: Condiciones de uso.....	36



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La Enfermedad de Crohn es una Enfermedad Intestinal Inflamatoria (EII) caracterizada por una inflamación crónica de cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque afecta con mayor frecuencia al intestino delgado y el colon. En Estados Unidos, al 2009, la prevalencia de Enfermedad de Crohn en adultos (≥ 20 años) fue aproximadamente 241 casos cada 100,000 individuos, mientras que en niños (< 20 años) fue de alrededor de 58. En el Perú la Enfermedad de Crohn es poco común. Sin embargo, es una enfermedad asociada a una alta morbilidad y mortalidad. Dada su naturaleza crónica y la ausencia de una cura, la enfermedad tiene como consecuencia una reducción significativa en la calidad de vida de los que la padecen, por lo cual es importante la búsqueda constante de nuevas estrategias para su tratamiento.



- El tratamiento de la Enfermedad de Crohn está dirigido a controlar los síntomas y mantener la remisión. Los fármacos utilizados para el control de los síntomas pertenecen a cuatro grandes grupos; glucocorticosteroides, 5-aminosalicilatos (5-ASA; mesalazine, olsalazine, balsalazide), inmunosupresores (azatioprina y mercaptopurina), y biológicos (anti-TNF). El uso de anti-TNFs como adalimumab e infliximab han demostrado ser eficaces en el tratamiento de Enfermedad de Crohn Severa, tanto para inducir remisión en pacientes en quienes han fallado las terapias convencionales previamente mencionadas, como para mantener la remisión. Su uso ha sido recomendado en monoterapia o en terapia dual con tiopurinas cuando el paciente presenta síntomas a pesar de encontrarse en tratamiento con otros agentes.



- En la actualidad EsSalud cuenta con infliximab dentro del peticionario para el tratamiento de enfermedad de Crohn Severa. Sin embargo, existe una fracción de la población con esa condición que no responde al tratamiento con infliximab (refractarios), que ha perdido la respuesta presentada inicialmente o que son intolerantes a dicho tratamiento.



- Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura en las bases de datos de MEDLINE, clinicaltrials.gov, NationalGuidelinesClearinghouse, Tripdatabase, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Luego de una revisión de los documentos encontrados de acuerdo con los criterios de selección, se incluyeron recomendaciones de tres guías de práctica clínica, y un ensayo clínico aleatorizado de fase III.

- De las tres guías de práctica clínica identificadas, solo dos recomiendan el uso de adalimumab en pacientes con falla al tratamiento con infliximab, aunque la evidencia que respalda la recomendación es de calidad intermedia. La guía de práctica clínica restante no emite ninguna recomendación específica para la población de interés del presente dictamen, pero ha sido incluida por ser de una entidad reconocida por la comunidad médica (American Gastroenterological Association).



- El único ECA de fase III publicado en pacientes con falla al tratamiento con infliximab sugiere que existe un efecto positivo y moderado del uso de adalimumab en comparación con placebo sobre la remisión clínica de la Enfermedad de Crohn en la población específica de pacientes intolerantes o que presentaron respuesta a infliximab inicialmente y luego la perdieron (no incluye falla primaria al tratamiento con infliximab). Por otro lado, en este ECA, adalimumab no muestra efecto sobre la remisión de las fistulas.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de adalimumab para el manejo de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Crohn moderada o severa y con falla al tratamiento con infliximab, según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.



- Dado que la evidencia que respalda el uso de adalimumab en la Enfermedad de Crohn es aún limitada, se actualizará la evaluación de tecnología sanitaria tanto con nueva evidencia científica publicada, como con los datos clínicos de los pacientes que hayan recibido este tratamiento bajo lo establecido en el presente dictamen preliminar para determinar el impacto de su uso en los desenlaces clínicos de interés. Esta información será tomada en cuenta en la reevaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente dictamen preliminar.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen responde a la solicitud de evaluación del uso fuera del petitorio de adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn en pacientes con falla al tratamiento con infliximab. De acuerdo con la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015, la Dra. Ana lucía Mestanza a través de la Red Asistencial Almenara ha hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) dicha solicitud con la pregunta PICO mostrada a continuación.



Población/Paciente	Varón de 28 años con enfermedad de Crohn estenosante y fistulizante en la región perianal y colónica, refractaria a Infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico). Y sometido a cirugía de desfuncionalización del recto.
Intervención	Uso de anticuerpo monoclonal humano como adalimumab: fase de inducción: 160mg la semana cero, 80mg la semana dos; fase de mantenimiento: 40mg cada 15 días. Todo por vía SC.
Comparación	Sin comparador, enfermedad refractaria a Infliximab
Desenlace	Remisión clínica, endoscópica y de imágenes (resonancia magnética de abdomen inferior y de piso pélvico). Menor recurrencia posterior a cirugía de desfuncionalización del recto.

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con el Dr. Gabriel Vidal del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y la Dra. María Cecilia Cabrera del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es la siguiente:

Población/Paciente	Pacientes adultos con enfermedad de Crohn severo, con falla al tratamiento* con infliximab
Intervención	Adalimumab 160mg primera dosis, segunda dosis 80mg y luego 40mg cada dos semanas
Comparación	Placebo
Desenlace	Remisión de enfermedad (por CDAI<150) ** Complicaciones (e.g.fístulas, perforaciones, masas, cirugías) Calidad de vida Eventos adversos Estancia hospitalaria

*Falla al tratamiento incluye ausencia de respuesta primaria (refractoriedad) a la cuarta semana, pérdida de la respuesta, o intolerancia al tratamiento con infliximab.

**La remisión de la enfermedad se define como una disminución del CDAI a valores por debajo de los 150 puntos.

B. ASPECTOS GENERALES

En el 2009, en Estados Unidos, la prevalencia de enfermedad de Crohn en adultos (≥ 20 años) fue aproximadamente 241 casos cada 100000 individuos, mientras que en adolescentes y niños (< 20 años) fue de alrededor de 58 (1). En el Perú la enfermedad de Crohn es poco común. En un estudio en el Hospital Rebagliati se encontraron 17 casos en 20 años (1990-2010), de los cuales la mayoría fueron mujeres (11/17) (2). A pesar de su baja frecuencia, se ha encontrado asociada a una alta morbilidad y mortalidad (3).

La enfermedad de Crohn es una Enfermedad Intestinal Inflamatoria (EII) caracterizada por una inflamación crónica de cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque afecta con mayor frecuencia al intestino delgado y el colon (4,5). Sus signos y síntomas característicos incluyen dolor abdominal, diarrea crónica o nocturna, pérdida de peso, fiebre y sangrado gastrointestinal (6,7). Los signos clínicos son palidez, caquexia, sensibilidad o masa abdominal, fisuras perianales, fístulas o abscesos, entre otros. Además, los pacientes pueden presentar complicaciones extra intestinales como inflamación de los ojos, la piel o las articulaciones (8).

En la evaluación de la severidad de la enfermedad y la elección del tratamiento adecuado se deben tener en cuenta la ubicación de la inflamación (ileal, ileocolico, colonico, etc.), el patrón (inflamatorio, estricturante, fistulizante) y la actividad de la enfermedad (13). La

actividad de la enfermedad puede ser clasificada utilizando el Índice de Actividad de enfermedad de Crohn (CDAI por sus siglas en inglés), el cual está basado en el número de heces líquidas o muy blandas, presencia de dolor abdominal, estado general del paciente, número de manifestaciones clínicas, toma de anti-diarreicos, presencia de masas abdominales, hematocrito y peso corporal (Tabla 1) (14). Utilizando este índice la enfermedad puede ser clasificada como leve ($150 < \text{CDAI} < 200$), moderada ($220 < \text{CDAI} < 450$) o severa ($\text{CDAI} > 450$) (14,15). Por otro lado, NICE plantea que la actividad severa está definida por $\text{CDAI} > 300$ o Índice de Harvey Bradshaw (HBI por sus siglas en inglés) > 8 ; sin embargo, reconoce las limitaciones del uso de los índices como indicadores de la severidad del síndrome (16).

Dado que el origen de la enfermedad de Crohn es aún desconocido, y por su naturaleza crónica, el tratamiento está dirigido a controlar los síntomas a través de la inducción y mantenimiento de la remisión (16). La definición de remisión es heterogénea, tanto entre los ensayos clínicos como en la práctica clínica (11). En Europa, por consenso, remisión se define en términos de actividad de la enfermedad ($\text{CDAI} < 150$), y la respuesta al tratamiento se considera como una disminución en el $\text{CDAI} \geq 100$ puntos (15). Sin embargo, se emplean también otros indicadores de remisión como el Índice de Harvey Bradshaw (HBI por sus siglas en inglés), mejora de la mucosa y ausencia de inflamación (16). Un individuo con falla a tratamiento es aquel en quien no se ha logrado alcanzar la remisión con dicho tratamiento. La falla al tratamiento puede ser primaria o secundaria; la falla primaria se refiere a una ausencia de respuesta luego de la fase de inducción (refractoriedad), mientras que falla secundaria se refiere a una pérdida de la respuesta presentada inicialmente o a la intolerancia al tratamiento.

Los fármacos utilizados para el control de los síntomas pertenecen a 4 grandes grupos; glucocorticosteroides, 5-aminosalicilatos (5-ASA; mesalazine, olsalazine, balsalazide), inmunosupresores (azatioprina y mercaptopurina), y biológicos (anti-TNF). El tratamiento de primera línea de la enfermedad de Crohn consta de monoterapia con un glucocorticosteroide convencional (i.e. prednisolona, metilprednisolona o hidrocortisona intravenosa). Cuando no es posible el uso de glucocorticosteroides, se puede considerar el tratamiento con 5-ASA. Cuando los episodios inflamatorios se repiten dos o más veces al año, o no es posible reducir las dosis de glucocorticosteroides, se puede agregar inmunosupresores (azatiopirina o mercaptopurina) al tratamiento previo. La adición de azatiopirina o mercaptopurina deberá estar circunscrita a la actividad de la tiopirinametiltransferasa (TPMT). En pacientes intolerantes a los agentes previamente mencionados o con baja actividad de la TPMT, se puede considerar adicionar metotrexato (DMARD no biológico) (16). Finalmente, las GPC mencionan que el uso de anti-TNFs está recomendado en el tratamiento de enfermedad de Crohn severa tanto para inducir remisión en pacientes en quienes han fallado las terapias convencionales previamente mencionadas, como para mantenerla (17–19). Así, su uso ha sido recomendado en

monoterapia o en terapia dual con tiopurinas cuando el paciente presenta síntomas a pesar de encontrarse en tratamiento con otros agentes (18). La evidencia detrás de las recomendaciones con respecto al uso de adalimumab (anti-TNF) es descrita y analizada en el presente dictamen preliminar.

En la actualidad, el petitorio de medicamentos de EsSalud cuenta con infliximab (anti-TNF) como alternativa de agente biológico para el tratamiento de enfermedad de Crohn Severa refractaria a tratamiento convencional. Sin embargo, existe una fracción de la población con enfermedad de Crohn que no responde al tratamiento con infliximab (refractarios), que ha perdido la respuesta presentada inicialmente o que son intolerantes a dicho tratamiento. Así, de acuerdo con lo observado en ensayos clínicos, alrededor de 10-30% de los pacientes con enfermedad de Crohn no responde al tratamiento con infliximab (24–26), y 20-45% pierde la respuesta con el tiempo (27,28). Por ello, es necesario evaluar potenciales agentes terapéuticos para estos pacientes en quienes se han agotado las alternativas disponibles. Con este propósito, en el presente dictamen preliminar se analiza la evidencia en cuanto a la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de la población en quienes el uso de infliximab ya no es apropiado.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une a una de las principales citoquinas pro-inflamatorias utilizadas por el sistema inmune, el TNF- α . La unión del agente anti-TNF con la citoquina en el plasma reduce su biodisponibilidad, corta la cadena de señalización y de esta manera reduce la respuesta inflamatoria(29–31). Además, adalimumab actúa promoviendo la apoptosis de linfocitos sobre-activados. Al detener la inflamación por estas vías es posible que los tejidos dañados sanen y recuperen funcionalidad.

Éste fármaco fue aprobado por la FDA en el 2007 para la reducción de signos y síntomas, así como para el mantenimiento de remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn severamente activa que no responden o son intolerantes a las terapias convencionales con corticosteroides o inmunosupresores, o a infliximab (32). Dicha aprobación se basó en 3 publicaciones: la primera en pacientes que sin tratamiento previo con agentes anti-TNF (estudio CLASSIC-I)(33); la segunda en pacientes previamente tratados con infliximab (estudio GAIN descrito al detalle en el presente dictamen)(34); y la tercera corresponde a un estudio de mantenimiento en población mixta de pacientes previamente tratados con anti-TNF y pacientes sin tratamiento previo con anti-TNF

(estudio CHARM)(35). De manera similar, en el 2007 la EMA aprobó el uso de adalimumab para la misma población que la FDA y empleando los mismos estudios.

El medicamento es administrado por vía subcutánea, y en la actualidad es comercializado en forma de inyecciones auto-aplicables. En línea con esto, los eventos adversos más frecuentes (incidencia > 10%) en pacientes tratados con adalimumab son las reacciones en la zona de inyección. Además son comunes las infecciones, dolores de cabeza y erupciones (17).

Su aplicación inicial corresponde a un tratamiento de inducción con una dosis de 80mg, seguida de 40mg luego de dos semanas. En algunos casos se puede administrar una dosis inicial de 160mg, seguida de 80mg dos semanas después, cuando es necesaria una respuesta más rápida. Una vez pasada la fase de inducción, se recomienda una dosis de 40mg cada dos semanas, aunque esta puede aumentar a una dosis semanal en casos donde se observa una disminución en la respuesta inicial al tratamiento. Ante una ausencia de respuesta dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento se debe reconsiderar su continuidad (17).

En la actualidad, cada ampolla de 40mg de adalimumab (nombre comercial Humira) tiene un costo de S/. 2,109.23 según el SAP/R3. El tratamiento solicitado con adalimumab requiere una dosis inicial de 160mg, seguida de 80mg dos semanas después, y a partir de ese momento dosis de 40mg cada 2 semanas. Por lo tanto, el tratamiento con adalimumab por 1 año tendría un costo de S/. 61,167.67.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

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

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn. En una primera fase de la búsqueda se revisó la información sobre el uso del medicamento se acuerdo con entidades reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). En una segunda etapa de la búsqueda se revisaron los estudios disponibles las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov, esta última empleada particularmente para la identificación de ensayos sin resultados publicados. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y Scottish Medicine Consortium (SMC); y especializados en Enfermedades Inflammatorias Intestinales como European Crohn and Colitis Organisation (ECCO), Italian Society of Gastroenterology (SIGE por sus siglas en italiano), American College of Gastroenterology (ACG) y American Gastroenterological Association (AGA).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

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

Población de interés: "Crohn Disease" (término Mesh), Crohn Disease (término general)

Intervención:"Adalimumab" (término Mesh), adalimumab (término general)

Fármaco comparador: "Infliximab" (término Mesh), infliximab (término general).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a tipo de publicación, los cuales incluyeron a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

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



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA



Otras Fuentes
(GPC) (n=3)
ECCO
SIGE
AGA

Artículos encontrados con términos
de búsqueda (n=160)

No cumplen con los criterios de la
pregunta PICO o con los criterios
adicionales, según revisión de
títulos y resúmenes (n=153)

Documentos completos revisados (n= 7)
Gisbert J.P. et al 2015
Song Y.N. et al 2014
Stidham R.W. et al 2014
Peyrin-Biroulet et al 2008
Da W. et al 2013
Ma C. et al 2009
Sandborn W. et al 2007

Meta-análisis con población
diferente a la de pregunta PICO
(n=1)
Revisión sistemática con
intervención diferente a la de
pregunta PICO (n=3)
Revisiones sistemáticas con
estudios de un solo brazo* (n=2)

Documentos evaluados en el
presente informe (n=4)
Sandborn W. et al 2007
ECCO
SIGE
AGA

*Revisiones sistemáticas de estudios con alto riesgo de sesgo de acuerdo con la herramienta de Cochrane Collaboration.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía y evidencia científica que evalúa el uso de Adalimumab como tratamiento para enfermedad de Crohn en pacientes con falla al tratamiento con infliximab. En el presente documento se expone la evidencia encontrada en guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias y ensayos clínicos.

Guías de práctica clínica: Se incluyó recomendaciones de tres GPC. La GPC de la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO)(36), Italian Society of Gastroenterology (SIGE, por sus siglas en inglés)(37), y American Gastroenterological Association (AGA, por sus siglas en inglés) (18)

Ensayos clínicos: Se incluyó un ECA en fase III(34) elegido de acuerdo al flujograma en la sección IV.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

European Crohn and Colitis Organisation (ECCO) The Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management (2010) (36)

La GPC menciona que frente a la pérdida de la respuesta al tratamiento con anti-TNF (ej. infliximab), se debe reevaluar la actividad de la enfermedad, eliminar las complicaciones y considerar la cirugía [Evidencia nivel 5, recomendación grado D¹], aunque esta recomendación está basada únicamente en opinión de expertos. En caso de enfermedad activa, las opciones recomendadas según la opinión de expertos son una intensificación del tratamiento dada por una reducción del intervalo entre las dosis o un aumento en la dosis antes de cambiar de agente [Evidencia nivel 5, recomendación grado D¹]. Por otro lado, basada en información consistente de ECAs, la GPC recomienda el cambio de agente anti-TNF como una estrategia efectiva frente a la pérdida de la respuesta a un tratamiento previo con anti-TNF (ej. infliximab) [Evidencia nivel 1b, recomendación grado

¹El nivel 5 de evidencia es el más bajo y corresponde a la opinión de expertos sin una valoración crítica explícita, basada en conocimiento fisiológico, investigaciones en laboratorio o "principios fundamentales". El grado D de recomendación es el más bajo y se basa en evidencia de nivel 5, o evidencia de cualquier nivel que sea de preocupante inconsistencia o de estudios inconclusos.

A²], aunque menciona que esto reduce las opciones terapéuticas disponibles en el futuro. En casos de intolerancia, especialmente si es severa, la GPC menciona que es apropiado cambiar a otro agente anti-TNF, pero no queda claro si se trata de una recomendación. En casos de ausencia de respuesta primaria se recomienda probar un nuevo agente anti-TNF [Evidencia nivel 3, recomendación grado C³]. En cuanto a la relevancia de las recomendaciones para la pregunta PICO de interés del presente dictamen, se puede concluir que lo recomendado por la GPC respalda el uso de otro agente anti-TNF (ej. adalimumab) en casos de pérdida de la respuesta, intolerancia o ausencia de respuesta primaria (refractoriedad) a un tratamiento previo con anti-TNF (ej. infliximab).

Los especialistas en EII de 32 países Europeos que conforman la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO por sus siglas en inglés) lograron el consenso vigente en la actualidad (acuerdo >80%) basándose en un análisis de la GPC producida en el Consenso Europeo sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn del 2004 y en revisiones sistemáticas de la literatura publicadas hasta el 2008 (15,38). La GPC fue revisada por el grupo de trabajo de la ECCO en un congreso posterior (Octubre del 2008) en Viena. Todas las recomendaciones fueron gradadas siguiendo los lineamientos del Oxford Centre for Evidence Based Medicine (15). Sin embargo, es importante resaltar que a lo largo de la GPC no se especificó qué referencias corresponden a cada recomendación, es decir, la guía menciona los estudios empleados en un texto separado de las recomendaciones de manera que no se sabe con exactitud en qué estudios se basaron específicamente cada una de las recomendaciones. Adicionalmente, en la GPC no se mencionan estudios en la población con falla primaria (refractarios) al tratamiento con infliximab, a pesar de que se emite una recomendación del uso de adalimumab en dicha población. Por ello, se debe tener precaución al considerar las recomendaciones de esta GPC.

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 (2011) (37)

En esta GPC el uso de adalimumab está recomendado como terapia de segunda línea de enfermedad de Crohn en pacientes con falla primaria (refractarios) al tratamiento con infliximab para la inducción de la remisión, aunque la evidencia que respalda esta

²El nivel 1b de evidencia corresponde a estudios de cohorte con buen estándar de referencia. El grado de recomendación A se basa en estudios de nivel 1.

³El nivel 3 de evidencia corresponde a estudios no-consecutivos o sin estándar de referencia consistente, o a revisiones sistemáticas de estudios de este tipo. El grado de recomendación C se basa en estudios de nivel 4 (caso-control), o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3.

recomendación es de baja calidad [Evidencia nivel 4, recomendación grado C⁴]. En caso de pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento con infliximab, la GPC también recomienda cambiar a adalimumab [Evidencia nivel 1b, recomendación grado B⁵]. Esta última recomendación se basa en un ECA de Sandborn et al 2007(34), el cual evalúa la eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa en pacientes con intolerancia o pérdida de la respuesta al tratamiento con infliximab (descrito al detalle en el presente dictamen). Dicho ECA será descrito al detalle en la sección resultados del presente dictamen preliminar.

De manera similar, en el manejo de fistulas perianales, en caso de pérdida de la respuesta a infliximab, la GPC recomienda el uso de adalimumab [Evidencia nivel 2, recomendación grado B⁶].

Las recomendaciones de la GPC responden directamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen al apoyar el uso de adalimumab para la inducción de remisión frente a falla al tratamiento con infliximab, tanto en pacientes con falla primaria como en aquellos con pérdida de la respuesta o intolerancia..

Esta guía es el producto de una revisión de la literatura realizada por 15 expertos pertenecientes al Grupo Italiano para el estudio de las Enfermedades Intestinales Inflamatorias (IG-IBD por sus siglas en inglés). Cada experto debió formular recomendaciones basadas en la literatura actualizada, las cuales fueron revisadas en 3 conferencias posteriores en conjunto con otros 14 expertos italianos y un representante nacional de la Asociación de pacientes con EII (AMICI por sus siglas en italiano). En casos de desacuerdo entre los 30 participantes, se llegaba al acuerdo a través de votación (>51%). Todas las recomendaciones fueron gradadas siguiendo los lineamientos del Oxford Centre for Evidence Based Medicine (15). Sin embargo, las recomendaciones se encuentran en recuadros separados de los párrafos que describen la evidencia que las respalda, por lo que no es posible determinar con certeza qué estudios han sido empleados para cada una de estas recomendaciones. Asimismo, la recomendación del uso de adalimumab en pacientes con falla primaria al tratamiento con infliximab (refractarios) se basa en evidencia de mala calidad, probablemente haciendo referencia al estudio CARE de etiqueta abierta y en población mixta de pacientes previamente expuestos o no a infliximab mencionado en la GPC (39). Finalmente, a pesar de que la GPC emite una recomendación a favor del uso de adalimumab en el manejo de fistulas

⁴El nivel 4 de evidencia corresponde a estudios caso-control, estándar de referencia pobre o no independiente. La recomendación de grado C se basa en estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3.

⁵El nivel 1b de evidencia corresponde a estudios de cohorte con buen estándar de referencia. El grado de recomendación B se basa en estudios de nivel 2 o 3, o extrapolaciones de estudios de nivel 1.

⁶El nivel 2 de evidencia corresponde a revisiones sistemáticas con homogeneidad o estudios diagnósticos de nivel >2, o cohortes exploratorias con buen estándar de referencia. El grado de recomendación B se basa en estudios de nivel 2 o 3, o extrapolaciones de estudios de nivel 1.

perianales, esta menciona que no se encontraron estudios de la eficacia de adalimumab en enfermedad de Crohn fistulizante perianal. Adicionalmente, los estudios de inducción mencionados (Classic 1 y GAIN) (33,34) en el párrafo referente al manejo de fistulas tienen tan solo un porcentaje pequeño de pacientes con fistulas drenantes, y no se encuentran diferencias en la curación de las mismas entre el grupo con adalimumab y el grupo placebo (esto es cierto para los dos estudios: Classic 1 y GAIN). No queda claro entonces en qué estudios se apoya la guía para emitir esta recomendación de nivel 2 y grado B. Por lo expuesto, es importante considerar con cautela las recomendaciones presentadas en esta GPC.



American Gastroenterological Association Institute (AGA) Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- α Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease (2013) (18)

La guía recomienda el uso de adalimumab e infliximab para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn Severa, refractarios a otros tratamientos convencionales [Recomendación fuerte - evidencia de calidad moderada⁷], ya que ambos medicamentos han probado ser más efectivos que placebo en la inducción de remisión en pacientes refractarios a otras terapias como mesalamine, antibióticos, corticosteroides e inmunomoduladores. Sin embargo, esta GPC no emite ninguna recomendación para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn severa con falla a tratamiento con infliximab (u otro anti-TNF).



Con respecto a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, la GPC no responde a la pregunta en cuestión ya que no hace mención al tratamiento con adalimumab en pacientes con falla al tratamiento con infliximab. Sin embargo, esta se describe en el presente dictamen por ser la más actual y pertenecer a un grupo de investigación especializado en enfermedad de Crohn. Con respecto a esta GPC cabe resaltar que, en la revisión técnica publicada como material complementario de la guía (40) se menciona el estudio de Sandborn et al. 2007 (que evalúa la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes intolerantes o con pérdida de la respuesta a infliximab) como parte de la evidencia de un efecto positivo de adalimumab en comparación con placebo para la población con enfermedad de Crohn severa con falla a tratamiento convencional. En base a este estudio, en conjunto con el estudio CLASSIC I en población anti-TNF-naïve (33) y el estudio en población mixta de pacientes anti-TNF- naïve y pacientes previamente tratados con anti-TNF (41), la GPC emite la recomendación sobre el uso de adalimumab



⁷Se emitió una recomendación fuerte cuando: 1) la calidad de la evidencia fue moderada o alta con respecto a la eficacia y la seguridad de la intervención, 2) hubo poca o cero incertidumbre con respecto al balance entre los efectos deseables y no-deseables de la intervención, 3) hubo poca o cero incertidumbre con respecto a la valoración del paciente y sus preferencias con respecto a los efectos de la intervención, y 4) hubo poco o cero incertidumbre en cuanto al balance costo-beneficio de la intervención.

para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn severa en general. Sin embargo, no utiliza el estudio de Sandborn et al. 2007 para emitir una recomendación específica con respecto a la población de pacientes con intolerancia o pérdida de la respuesta al tratamiento con infliximab, ni menciona a lo largo de la guía el manejo de pacientes con falla al tratamiento con anti-TNFs. Por los motivos expuestos, las recomendaciones de esta GPC no son consideradas en la evaluación del presente dictamen preliminar.

Para el desarrollo de esta GPC los miembros del AGA Institute Guideline Panel se reunieron con los autores de la revisión técnica mencionada anteriormente, quienes presentaron los resultados de la revisión sistemática de la evidencia para cada pregunta clínica (en formato PICO) a ser presentada en la GPC. Para cada pregunta clínica, los miembros del panel llegaron a un acuerdo con respecto a la calidad de la evidencia, el balance entre los efectos deseados y no-deseados, las preferencias del paciente y su valoración de los efectos deseados y no-deseados, y si la intervención representa un uso adecuado de los recursos. Tomando en cuenta estos parámetros, los miembros del panel consensuaron una recomendación a favor o en contra de cada intervención, y estas recomendaciones fueron gradadas de acuerdo con The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE por sus siglas en inglés). Luego, las recomendaciones fueron revisadas por el Clinical Practice and Quality Management Committee y aprobadas por el AGA Institute Governing Board. Las referencias de las recomendaciones presentadas en la GPC no se encuentran en la GPC, sino en la revisión técnica (40).

ii. Ensayos clínicos aleatorizados

Sandborn W. et al (2007) Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial(34) .

Ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo en 52 centros en Estados Unidos, Canadá, Bélgica y Francia. Se reclutaron pacientes entre 18 y 75 años con enfermedad de Crohn con actividad moderada a severa (por 4 meses o más). Se consideró enfermedad con actividad moderada a severa en aquellos con CDAI entre 220 y 450. Asimismo, la presencia de la enfermedad fue confirmada a través de pruebas radiológicas y endoscópicas. Además los participantes debieron presentar intolerancia a infliximab o haber respondido y luego perdido la respuesta al medicamento. Así, aproximadamente la mitad de la población de estudio fueron intolerantes a infliximab y la otra mitad fueron pacientes que perdieron la respuesta al medicamento. Se excluyeron de la población de estudio aquellos individuos con ausencia de respuesta primaria a infliximab, que recibieron infliximab o algún otro anti-TNF en las 8 semanas previas, que

habían recibido tratamiento con adalimumab anteriormente, o que participaron en algún ensayo clínico con adalimumab. Se excluyeron también a los pacientes con síndrome del intestino corto, constricción intestinal sintomática, o resección intestinal en los últimos 6 meses, y a aquellos que pasaron por ostomía. Otros criterios de exclusión adicionales fueron el tratamiento con antibióticos para otras infecciones no relacionadas a la enfermedad de Crohn en las últimas 3 semanas, tuberculosis no tratada, o desordenes desmielinizantes; embarazo o lactancia; historia clínica de abuso de alcohol o drogas en el último año; resultados anormales de electrocardiografía; concentraciones elevadas de aspartato o alanina aminotrasferasa, bilirubina total, o creatinina sérica.

Los pacientes en el grupo de tratamiento (n=114) recibieron adalimumab 160mg en la semana 0 y 80mg en la semana 2; el grupo placebo (n=111) recibió placebo en las semanas 0 y 2; y se evaluaron los desenlaces hasta la semana 4. Se permitió tratamiento concomitante estable con 5-ASA, prednisona, budesonide, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato o antibióticos. Los desenlaces de interés se midieron en las semanas 0, 1, 2 y 4. El desenlace principal de interés fue la remisión a la semana 4, definida como CDAI<150. Las variables secundarias fueron respuesta clínica a la semana 4 (disminución de 70 o 100 puntos del CDAI), cambios en CDAI en comparación con el valor basal, calidad de vida, concentraciones de proteína reactiva C, mejora de las fistulas a la semana 4. En cada visita se tomaron muestras para evaluaciones de laboratorio y se reportaron eventos adversos y medicaciones concomitantes. En las semanas 0 y 4 se evaluó calidad de vida utilizando un Cuestionario de Enfermedades Inflamatorias del Intestino (IBDQ por sus siglas en inglés).

Para las variables remisión y respuesta clínica, se consideró a aquellos con valores perdidos de CDAI como no-respondedores al tratamiento y se llevó a cabo un análisis por intención a tratar; mientras que para las variables continuas se incluyó en el análisis únicamente a los pacientes que presentaron toda la data completa. Adicionalmente, se analizó por separado el efecto de adalimumab en las sub-poblaciones de pacientes intolerantes, y de aquellos que presentaron respuesta inicial a infliximab y luego la perdieron (análisis de sub-grupos). Para éste sub-análisis no se menciona una corrección por múltiples comparaciones, ni se toma en cuenta que carece de potencia estadística en la interpretación de los resultados.

Remisión (CDAI<150)

El desenlace principal de interés para medir eficacia fue la proporción de pacientes en remisión, definida como CDAI<150, a la semana 4. A la semana 4, 21% de los pacientes en el grupo que recibió adalimumab alcanzó la remisión, en comparación con 7% de los pacientes en el grupo placebo (diferencia: 14.2 puntos porcentuales, IC95%: 6.7-21.6; p<0.001). De manera similar, a la semana 2, 21% de los pacientes en el brazo con adalimumab alcanzó la remisión, en comparación con 6% en el grupo placebo (diferencia:

14.7, IC95%: 7.2-22; no se especifica valor p). El estudio reporta también medias de CDAI significativamente menores ($p < 0.001$) en el grupo que recibió adalimumab en comparación con el grupo que recibió placebo en las semanas 1, 2 y 4.

Remisión de fistulas

Catorce por ciento de los participantes aleatorizados presentó fistulas enterocutáneas o perianales drenantes al inicio del tratamiento. A la semana 4, tanto la tasa de mejora como la tasa de remisión de fistulas fue similar entre los grupos. La tasa de mejora fue 15% en el grupo que recibió adalimumab y 20% en el grupo que recibió placebo, y la tasa de remisión fue de 5% en el grupo con adalimumab y 8% en el grupo placebo. Dado que el número de participantes con fistulas al inicio del tratamiento fue pequeño, no es posible estimar con precisión el efecto de adalimumab sobre la remisión de las fistulas, solo es posible concluir que la evidencia disponible a la fecha sugiere que adalimumab no tendría un efecto positivo sobre este desenlace.

Calidad de vida

La media del puntaje total de calidad de vida IBQD en la semana 4 fue 150 en el grupo con adalimumab y 139 en el grupo placebo ($p < 0.001$), donde valores más altos indican mejor calidad de vida. La media de cambio (aumento) en el puntaje IBDQ en comparación a los valores basales fue de 30 en el grupo que recibió adalimumab en comparación con 15 en el grupo que recibió placebo, y la tasa de diferencia entre los grupos en la semana 4 fue 14.1 puntos porcentuales (IC95%: 7.92-20.41). Ocho pacientes en total tuvieron valores perdidos de puntajes de IBQD, por lo que no se utilizó su información para el análisis de esta variable. Dado que 8 pacientes representan tan solo un 2.4% de la población total, se puede considerar que la ausencia de estos en el análisis no introduce sesgo a los estimados.

Eventos adversos

A la semana 4, el porcentaje de participantes que abandonó el tratamiento por presencia de eventos adversos fue similar entre los grupos: 1% en el grupo con adalimumab vs 2% en el grupo placebo. Treinta y dos por ciento de pacientes en el grupo placebo y 27% en el grupo con adalimumab reportaron eventos adversos relacionados al tratamiento. Eventos adversos serios posiblemente relacionados al tratamiento de acuerdo a los investigadores se reportaron en 3 pacientes en el grupo placebo y en ninguno en el grupo con adalimumab. En 1% de los pacientes que recibieron adalimumab presentaron eventos adversos serios (deshidratación), en comparación con 5% de los pacientes en el grupo placebo (abscesos, sepsis por estafilococo, exacerbación de enfermedad de Crohn, dolor abdominal severo). La diferencia en la tasa de eventos adversos entre los grupos fue -3.5 puntos porcentuales (IC95%: -5.7 a 0.8; no especifica valor p). La incidencia de infecciones en el grupo con adalimumab fue 16%, en comparación con 24% en el grupo

placebo (diferencia: -7.1 puntos porcentuales, IC95%: -15.9 a 2.2; no especifica valor p). No hubieron casos de infecciones serias en el grupo que recibió adalimumab, mientras que estas ocurrieron en 2% de los pacientes en el grupo placebo (diferencia: -2.7 puntos porcentuales, IC95%: -4.7 a -0.1; no especifica valor p). En ningún brazo de estudio se reportaron casos de tuberculosis ni infecciones oportunistas. La reacciones en la zona de inyección ocurrieron en 11% de los pacientes en el grupo con adalimumab y en 10% de los pacientes en el grupo placebo (diferencia: 0.45 puntos porcentuales, IC95%: -6.6 a 7.5; no especifica valor p).

Cabe resaltar que los resultados de los eventos adversos muestran el porcentaje de pacientes en quienes el evento adverso ocurrió 1 o más veces, más no el porcentaje de eventos adversos ocurridos, es decir, es posible que se haya presentado el mismo evento adverso más de una vez en un mismo participante, en cuyo caso este no fue contabilizado en el análisis de eventos adversos.

Estancia hospitalaria

Esta variable no fue medida en el estudio

Análisis de sub-grupos

En el estudio se llevó a cabo también un análisis de sub-grupos para explorar posibles diferencias de la eficacia del tratamiento con adalimumab en sub-poblaciones específicas. De principal interés, se estima el efecto del tratamiento en los subgrupos de pérdida de la respuesta a infliximab y el de intolerantes a infliximab de manera independiente. Sin embargo, no reporta numéricamente los estimados (ORs), los intervalos de confianza ni los valores p de dichas pruebas. Los valores p reportados corresponden al análisis de interacción, el cual muestra que no hay una interacción significativa entre el tratamiento y la pérdida de respuesta a infliximab ($p=0.52$), ni entre el tratamiento y la intolerancia a infliximab ($p=0.28$). Estos resultados de interacción parecen indicar que el efecto de adalimumab con respecto a placebo es similar en aquellos que perdieron la respuesta a infliximab y los que no la perdieron, y entre aquellos intolerantes y los que no fueron intolerantes (tomando en cuenta que existe un porcentaje pequeño de participantes que perdieron la respuesta y a la vez fueron intolerantes). Sin embargo, vale notar que la gráfica correspondiente a este sub-análisis muestra que el intervalo de confianza de la diferencia en la tasa de remisión entre el grupo de tratamiento y el placebo dentro del sub-grupo de pacientes con pérdida de la respuesta a infliximab cruza el cero. Si bien no es posible determinar la presencia u ausencia de significancia a partir de una gráfica, la forma de reportar los resultados, en ausencia de valores específicos, sugiere que el efecto positivo de adalimumab no es significativo en el grupo de pacientes con pérdida de la respuesta, mientras que si lo es en aquellos intolerantes al tratamiento con infliximab. Esto podría estar haciendo que en el análisis global se encuentre un efecto positivo de adalimumab en el tratamiento de la población con falla al tratamiento en general (tanto

intolerantes como con pérdida de la respuesta), pero esto se deba en realidad a un efecto positivo únicamente en los intolerantes, y no en la población con pérdida de la respuesta. Si bien esto es una posibilidad, no es factible concluir con certeza a partir de este análisis de sub-grupo ya que se trata de un análisis exploratorio que no cuenta con poder suficiente para las comparaciones realizadas.

El estudio de Sandborn et al 2007 presenta algunas limitaciones metodológicas que vale la pena mencionar. En cuanto al tratamiento de datos perdidos, el estudio no menciona cual es el método empleado en el caso del análisis de eventos adversos. Si bien en la tabla de resultados de eventos adversos se muestran las proporciones en base al número total de participantes, sugiriendo un análisis de intención a tratar, en ningún lugar del artículo se hacen especificaciones sobre el análisis de estos resultados y el método de imputación empleado. En relación al reporte de los resultados, en varios casos el estudio menciona diferencias significativas o un efecto positivo del uso de adalimumab, pero no reporta los valores p del análisis. Esto crea incertidumbre con respecto a la veracidad de las afirmaciones. Esta falta de transparencia en el reporte de los resultados es particularmente notoria en el análisis de sub-grupos, donde no se reportan ni los estimados (ORs) ni los intervalos de confianza ni los valores p. En línea con esto, la grafica en la que se presentan los estimados del análisis de sub-grupo sugiere resultados diferentes a los explicitados en los párrafos, lo cual genera confusión y desconfianza con respecto a dichos resultados. Cabe mencionar también, en relación al análisis de sub-grupos, que las comparaciones realizadas no cuentan con suficiente poder estadístico, por lo que los resultados reportados no permiten concluir con certeza con respecto al efecto de adalimumab en dichos sub-grupos. Asimismo, el estudio no menciona que la estratificación en los sub-grupos presentados se haya dado durante la aleatorización, más bien sugiere que la estratificación fue posterior a la obtención de los resultados globales; y no explicita la justificación detrás de la elección de dichos sub-grupos. Otra limitación importante está dada por la utilización de un gran número de criterios de exclusión en la selección de los participantes del estudio, lo cual reduce la generalizabilidad de los resultados. Así, el estudio no es extrapolable a toda la población con enfermedad de Crohn moderada a severa con falla al tratamiento con infliximab, sino a una sub-población reducida. En cuanto a la población de interés de la pregunta PICO tratada en el presente dictamen, cabe resaltar que el estudio de Sandborn et al., 2007 se llevó a cabo únicamente en pacientes intolerantes o con pérdida de la respuesta al tratamiento con infliximab, es decir en aquellos que presentaron respuesta inicialmente y luego la perdieron, y en aquellos intolerantes al tratamiento; mientras que fueron excluidos los pacientes con falla primaria. Dado que la pregunta PICO engloba a la población general con falla al tratamiento con infliximab (puede ser falla primaria o pérdida de la respuesta o intolerancia), este estudio responde parcialmente a la pregunta PICO de interés. Es decir que los resultados de este estudio sirven únicamente para llegar a conclusiones con



respecto a la población con intolerancia o pérdida de la respuesta al tratamiento), más no a la población general con falla al tratamiento con infliximab (que incluye falla primaria). Por otro lado, el estudio no especifica el motivo por el cual se excluyó a la población no-respondedora primaria, es posible que esto se deba al conocimiento por parte de los investigadores de un menor efecto de adalimumab en los no-respondedores primarios, tal y como ha sido publicado en artículos posteriores(42). Cabe mencionar también que en el estudio de Sandborn et al, la ausencia de respuesta primaria (no-respondedores primarios) fue determinada por el investigador, y no se mencionan los criterios utilizados en esta clasificación. Otra limitación con respecto a la población de estudio es que esta no incluye a los pacientes con actividad severa (de acuerdo con la clasificación mencionada previamente), sino a aquellos con actividad moderada de la enfermedad. Dado que la población de interés del presente dictamen preliminar es la de pacientes con enfermedad severa, los resultados del estudio de Sandborn et al 2007 representan evidencia indirecta de la eficacia de adalimumab en dicha población de interés. Finalmente, el estudio fue financiado por Abbott Laboratories, la empresa farmacéutica desarrolladora del medicamento. El estudio fue diseñado por tres investigadores trabajadores de dicha empresa farmacéutica. y los resultados



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar expone la evidencia encontrada a la fecha (Julio 2016) sobre la eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes con falla al tratamiento con infliximab. Los resultados presentados provienen de recomendaciones de tres GPC especializadas: ECCO (2009), SIGE (2011) y AGA (2013); y de un ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico y controlado por placebo de la comparación entre adalimumab y placebo en pacientes con enfermedad de Crohn que presentaron intolerancia o pérdida de respuesta al tratamiento con infliximab (estudio GAIN).



Las recomendaciones de las guías son heterogéneas. Basadas en el estudio GAIN de Sandborn et al. 2007 previamente descrito, entre otros, las GPC de ECCO y SIGE recomiendan el uso de adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn activa con falla a infliximab (tanto en aquellos que han perdido la respuesta, como en aquellos con falla primaria o intolerantes al tratamiento con infliximab). Por otro lado, la guía de AGA no emite ninguna recomendación específica con respecto al uso de adalimumab en la población de pacientes con falla (de ningún tipo) a infliximab, a pesar de contar con la evidencia del estudio de Sandborn et al 2007 en la población con pérdida de la respuesta o intolerancia. A pesar de la variabilidad entre las guías, es posible concluir que adalimumab está recomendado para el tratamiento de enfermedad de Crohn en pacientes con falla a infliximab, en base a evidencia de calidad moderada.



Se identificó un único ECA que tuvo como objetivo la evaluación de la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes con pérdida de la respuesta o intolerancia al tratamiento con infliximab. En este ensayo de Sandborn et al 2007 se reportó una mayor eficacia de adalimumab en comparación con placebo en términos de remisión y respuesta clínica. Así, se encontró una diferencia significativa ($p < 0.001$) de 14.2 puntos porcentuales (IC95%: 6.7-21.6) en la tasa de remisión entre los grupos, a favor del grupo que recibió adalimumab. También, las diferencias en las tasas de respuesta de 100 puntos entre los brazos de estudio fueron 7.4 puntos porcentuales (IC95%: -0.5 a 15.4) en la semana 1, 18.4 (IC95%: 8.9-27.9) en la semana dos, y 13.7 (IC95%: 3.7-23.7) en la semana 4. Sin embargo, no se especifican los valores p de estas diferencias. En cuanto a la remisión y mejora de fistulas, no se observaron diferencias significativas entre los grupos, aunque esto puede deberse a que la proporción de participantes del estudio que presentaron fistulas al inicio fue pequeño por lo que las comparaciones no cuentan con un buen poder estadístico. El ECA midió también calidad de vida a través del índice IBDQ y se encontró un mayor puntaje en el grupo que recibió adalimumab en comparación con el grupo placebo en la semana 4 ($p < 0.001$). Asimismo, el estudio reporta que la media de cambio en el puntaje IBDQ a la semana 4 en comparación a los valores basales fue mayor en el

grupo con adalimumab en comparación con placebo (diferencia: 14.1 puntos porcentuales, IC95%: 7.92-20.41). Sin embargo, no se reportaron los valores p de estas diferencias. En cuanto a los eventos adversos, no se reportaron diferencias entre los brazos de estudio para ninguno de los eventos adversos evaluados, aunque no se especificaron los valores p para ninguna de las diferencias. El ECA presentó adicionalmente un análisis de sub-grupos donde se evaluó la remisión clínica en sub-grupos pre-especificados y algunos otros sub-grupos adicionales. De interés, se evaluó el efecto de adalimumab sobre la remisión en el sub-grupo que perdió la respuesta a infliximab, y en el sub-grupo que presentó intolerancia al tratamiento con infliximab de manera separada. El análisis consistió de una evaluación de la interacción entre el tratamiento y el sub-grupo en cada caso. Así, el estudio reporta que no se encontró interacción significativa para estos sub-grupos, indicando que el efecto de adalimumab encontrado en el análisis global es independiente de si perdió la respuesta a infliximab o no, y de si presentó intolerancia la tratamiento con infliximab o no. Sin embargo, al observar la gráfica en la que se presentan los resultados, parece ser que el intervalo de confianza de la diferencia en la tasa de remisión entre el grupo de tratamiento y el placebo dentro del sub-grupo de pacientes con pérdida de la respuesta a infliximab cruza el cero, sugiriendo que el efecto positivo de adalimumab no es significativo en este grupo de pacientes. Cabe notar que, el estudio no reporta los ORs ni los intervalos de confianza numéricamente, sino solo gráficamente, lo cual hace imposible corroborar la magnitud y significancia del efecto de adalimumab en cada sub-grupo.

Como se ha mencionado, el estudio de Sandborn et al. 2007 presenta ciertas limitaciones metodológicas y de reporte de resultados. En primer lugar, salta a la vista el hecho de que los valores p han sido explicitados selectivamente para algunas comparaciones y para otras no. Esta falta de transparencia en el reporte de los resultados crea incertidumbre con respecto a la veracidad de los mismos, sobretodo en el caso en el que se encuentra una contradicción entre lo explicitado en los párrafos y lo observado en las graficas, lo cual le resta confiabilidad al estudio. En cuanto al tratamiento de los datos perdidos, el estudio menciona que se empleó un análisis en la población de intención a tratar para las variables principales de remisión clínica y respuesta al tratamiento, tomando como no-respondedores a todos aquellos con valores perdidos de CDAI. Sin embargo, el estudio no especifica cómo se lidió con los valores perdidos para la variable eventos adversos, ni el tipo de análisis empleado. En el caso del análisis de eventos adversos esto es particularmente importante debido a que ésta variable está estrechamente ligada al abandono del tratamiento y por lo tanto a la presencia de datos perdidos en la semana cuatro. Otra limitación del estudio está relacionada a una pobre capacidad de generalizar los resultados a la población general con enfermedad de Crohn moderada a severa con falla al tratamiento con infliximab. Así, dada la cantidad de criterios de exclusión empleados, la población de estudio es bastante específica, lo cual debe ser considerado en la interpretación de los resultados. A pesar de estas limitaciones, los



resultados del estudio de Sandborn et al. 2007 permiten concluir que existe un efecto positivo moderado y estadísticamente significativo del uso de adalimumab en comparación con placebo sobre la remisión clínica de la enfermedad de Crohn en pacientes con intolerancia o pérdida de la respuesta al tratamiento con infliximab. Sin embargo, este no tiene efecto alguno sobre la remisión de las fistulas.

En relación a la población de interés del presente dictamen, cabe resaltar que el estudio de Sandborn et al. 2007 encontrado tuvo como criterio de exclusión la ausencia de respuesta primaria al tratamiento con infliximab, por lo que solo se enrolaron aquellos pacientes que presentaron respuesta inicialmente y luego la perdieron y los intolerantes. Asimismo, el estudio incluyó a pacientes con actividad de la enfermedad moderada, a pesar de que la describen como "moderada a severa", lo cual no coincide con la población de la pregunta PICO. Por este motivo, si bien el estudio encontrado es el de mayor calidad al tratarse de un ECA, este sirve únicamente para concluir con respecto a la población incluida mencionada, y no al total de la población de interés de la pregunta PICO, la cual incluye a los no-respondedores primarios y a los pacientes con enfermedad severa.

En resumen, utilizando las recomendaciones de las guías de SIGE y ECCO, y el ECA de Sandborn et al. 2007, es posible concluir que adalimumab es eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa y con falla al tratamiento con infliximab.



VI. CONCLUSIONES

- De las tres GPC reportadas en el presente dictamen preliminar, solo dos recomiendan el uso de adalimumab en pacientes con falla al tratamiento con infliximab.
- El único ECA publicado en pacientes con enfermedad de Crohn moderada e intolerancia o pérdida de respuesta al tratamiento con infliximab, presentado en éste dictamen, reporta un efecto positivo moderado y estadísticamente significativo del uso de adalimumab sobre la remisión (en términos de CDAI) y la respuesta clínica, en comparación con placebo. Los resultados de este estudio permiten concluir con respecto a la eficacia de adalimumab en la población con enfermedad moderada y con intolerancia o pérdida de respuesta a infliximab, lo cual responde parcialmente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar. Sin embargo, dado que los pacientes con enfermedad severa y ausencia de respuesta primaria se encuentran dentro de la población que ha agotado las opciones disponibles y podrían beneficiarse del tratamiento con adalimumab, es posible extender estas conclusiones a la población general con falla al tratamiento y enfermedad moderada o severa.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de adalimumab para el manejo de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn severa y con falla al tratamiento con infliximab, según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.
- Dado que la evidencia que respalda este uso de adalimumab en la enfermedad de Crohn es aún limitada, se actualizará la evaluación de tecnología sanitaria tanto con nueva evidencia científica publicada, como con los datos clínicos de los pacientes que hayan recibido este tratamiento bajo lo establecido en el presente dictamen preliminar para determinar el impacto de su uso en los desenlaces clínicos de interés. Esta información será tomada en cuenta en la reevaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente dictamen preliminar.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda complementar la decisión del presente dictamen preliminar con una evaluación fármaco-económica sobre el uso de adalimumab en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn moderada o severa con falla al tratamiento con infliximab. Asimismo, se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con adalimumab y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



Cada informa debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (Según Anexo N°1)

1. Remisión de la enfermedad (CDAI<150)
2. Disminución de las complicaciones
3. Calidad de vida
4. Eventos adversos



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci*. 2013 Feb;58(2):519–25.
2. Bendaño T, Frisancho O. [Clinical and evolutive profile of Crohn's disease in Hospital Rebagliati (Lima-Peru)]. *Rev Gastroenterol Perú Órgano Of Soc Gastroenterol Perú*. 2010 Mar;30(1):17–24.
3. Card T, Hubbard R, Logan RFA. Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1583–90.
4. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975 Apr;68(4 Pt 1):627–35.
5. Winter AM, Hanauer SB. Medical management of perianal Crohn's disease. *Semin Gastrointest Dis*. 1998 Jan;9(1):10–4.
6. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):417–29.
7. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 1998 Jul;115(1):182–205.
8. Loftus EV. Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004 Dec;6(6):506–13.
9. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1518–32.
10. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care (UK). Irritable Bowel Syndrome in Adults: Diagnosis and Management of Irritable Bowel Syndrome in Primary Care [Internet]. London: Royal College of Nursing (UK); 2008 [cited 2016 Jul 11]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51953/>
11. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):465–483, 484.

12. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):7–27.
13. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL, IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004 Sep;53 Suppl 5:V1-16.
14. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70(3):439–44.
15. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006 Mar;55 Suppl 1:i1-15.
16. National Clinical Guideline Centre (UK). Crohn's Disease: Management in Adults, Children and Young People [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2012 [cited 2016 Jul 11]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247969/>
17. Infliximab and adalimumab for the treatment of Crohn's disease | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Jul 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta187?unlid=101687953720165318336>
18. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S, Falck-Ytter YT, AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013 Dec;145(6):1459–63.
19. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1182–97.
20. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):940–87.

21. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor- α antagonists. *Drug Saf.* 2004;27(5):307–24.
22. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Safety issues with biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006 Jul;22(4):370–6.
23. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003 Jun;98(6):1315–24.
24. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2002 May 4;359(9317):1541–9.
25. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis.* 2012 Mar;6(2):143–53.
26. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):644–659, quiz 660.
27. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis.* 2010 Oct;4(4):355–66.
28. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol.* 2009 Mar;104(3):760–7.
29. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Feb 19;
30. Silva LCR, Ortigosa LCM, Benard G. Anti-TNF- α agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: mechanisms of action and pitfalls. *Immunotherapy.* 2010 Nov;2(6):817–33.
31. Peake STC, Bernardo D, Mann ER, Al-Hassi HO, Knight SC, Hart AL. Mechanisms of action of anti-tumor necrosis factor α agents in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Jun;19(7):1546–55.

32. Commissioner O of the. 2007 - FDA Approves New Treatment For Crohn's Disease [Internet]. [cited 2016 Jul 20]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108852.htm>
33. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323–333; quiz 591.
34. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J-F, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):829–38.
35. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):52–65.
36. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):28–62.
37. 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 Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2011 Jan;43(1):1–20.
38. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006 Mar;55 Suppl 1:i16-35.
39. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W, Robinson AM, Kron M, Camez A, et al. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jan;18(1):1–9.
40. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of



thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013 Dec;145(6):1464-1478-5.

41. Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS, et al. Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012 Mar;6(2):160–73.
42. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr;41(7):613–23.



Tabla 1. Cálculo del índice de actividad de la enfermedad de Crohn - modificada de Best el at 1976 (14)

Signo o síntoma	Suma x factor	Subtotal
Número de heces líquidas o blandas en la última semana	x 2	
Dolor abdominal en la última semana (no = 0, leve = 1, moderado = 2, grave = 3)	x 5	
Estado general en la última semana (bueno = 0, regular = 1, malo = 2, muy malo = 3, terrible = 4)	x 7	
Número de las siguientes 6 manifestaciones:	x 20	
Artritis/artralgia		
Iritis/uveitis		
Eritema nudoso/piodema/aftas		
Fisura anal/fístula/absceso		
Otras fístulas		
Fiebre > 38.5°C en la última semana		
Toma de antidiarreicos (no = 0, si = 1)	x 30	
Masa abdominal (no = 0, dudosa = 2, si = 5)	x 10	
Hematocrito	x 6	
Porcentaje por debajo del peso corporal estándar	x 1	
Total		



ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir adalimumab 160mg primera dosis, 80mg segunda dosis y 40mg cada dos semanas por 6 meses debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07 de la Directiva-003-IETSI-ESSALUD-2016:

 <p>Diagnóstico/ condición de salud</p>	Paciente con enfermedad de Crohn moderada o severa con falla al tratamiento con infliximab
<p>Grupo etario</p>	Adulto
 <p>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</p>	9 meses
 <p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</p>	<p>1. Falla al tratamiento con infliximab, la cual incluye cualquier de los siguientes 3 escenarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Falla primaria: No se alcanza la remisión (CDAI<150) luego de la terapia de inducción con infliximab y/o ocurrencia de complicaciones de necesidad quirúrgica en el periodo de inducción. - Pérdida de la respuesta: Respuesta inicial a la terapia de inducción con infliximab seguida por recaída y/o necesidad de intensificación de la dosis y/o ocurrencia de complicaciones de necesidad quirúrgica durante la etapa de mantenimiento. - Intolerancia: Presencia de eventos adversos severos que ameriten la discontinuación del tratamiento con infliximab.

	2. Enfermedad moderada o severa (CDAI>220)
<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mediciones del CDAI de chequeos de los últimos 6 meses. 2. Hemogramas de chequeos de los últimos 6 meses 3. Endoscopia o colonoscopia, según corresponda 4. Radiografía del tracto gastrointestinal 5. Pruebas histológicas 6. Mediciones de PRC y VSE de chequeos de los últimos 6 meses.
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Remisión de la enfermedad (Reportar puntaje de la escala CDAI) 2. Presencia de complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> - Nuevas fistulas (Si o No) - Nuevas masas (Si o No) - Nuevas perforaciones (Si o No) - Nuevas cirugías (Si o No) 3. Eventos adversos (Enumerar)

