

# **Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa**



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

# Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2018

---

*Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 21-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Dr. Hans Vásquez Soplopucó**  
Jefe  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

**Dra. María Luz Miraval Toledo**  
Directora General  
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
Responsable  
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

---

*Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 21-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a la solicitud del Hospital Nacional Hipólito Unanue y del Hospital Nacional Arzobispo Loayza a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.*

---

**Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 21-2018**

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### Autor

María Calderón<sup>1</sup>

### Revisores

Romina Tejada<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 21-2018.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

***Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 21-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## **TABLA DE CONTENIDO**

MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN .....	11
II. OBJETIVO .....	13
III. MÉTODO .....	13
IV. RESULTADOS.....	15
V. CONCLUSIONES .....	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES.....	21
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	21
VIII. FINANCIAMIENTO .....	21
IX. REFERENCIAS.....	21
X. ANEXOS .....	24

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Hipólito Unanue y del Hospital Nacional Arzobispo Loayza a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.
- La Enfermedad de Crohn (EC) afecta cualquier zona del aparato digestivo (en parches) provocando sintomatología severa como pérdida marcada de peso, diarrea, fiebre y dolor abdominal. Además, una de las complicaciones es el desarrollo de fístulas intestinales. Para el tratamiento convencional de enfermedad moderada a severa, se utilizan inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato) y corticoesteroides. Ante la falta de respuesta o contraindicación a estos fármacos, se pueden indicar los llamados fármacos biológicos como los inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ), entre ellos adalimumab (ADA), certolizumab, golimumab e infliximab.
- Adalimumab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  completamente humano que modula la función biológica de respuesta inflamatoria y evita la inflamación; disminuyendo así los síntomas de la EC. Es indicado como agente de inducción y también para el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes adultos con EC moderada a severa.
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria (ETS) rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ADA en el tratamiento de EC.
- Los estudios de efectividad evidencian superioridad de ADA sobre placebo, en población adulta, en la disminución del índice de actividad de la enfermedad de Crohn y la tasa de remisión, sin diferencias en el cerrado de fístulas; además de ser seguro. No se encontraron estudios que comparaban ADA con otro anti-TNF- $\alpha$ .
- Cuatro guías de práctica clínica coinciden en recomendar a los anti-TNF- $\alpha$ , entre ellos ADA en el tratamiento de EC moderada a severa, en pacientes que hayan fallado un tratamiento previo con terapia convencional o tengan contraindicación a ésta. En ninguno de estos documentos se hace preferencia de algún anti-TNF- $\alpha$  por sobre otro.
- Dos ETS de Canadá y el Reino Unido recomiendan ADA, como opción de tratamiento para adultos con EC activa grave cuya enfermedad no ha respondido, son intolerantes o tienen contraindicaciones a la terapia convencional. En el caso de la ETS del Reino Unido, se recomienda ADA o e infliximab indistintamente.
- Las RS seleccionadas recibieron una calificación de nivel de confianza críticamente bajo debido a que no cumplían 2 o más criterios críticos.

*Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 21-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Hipólito Unanue y del Hospital Nacional Arzobispo Loayza a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

#### a. Cuadro clínico

La enfermedad de Crohn (EC) se encuentra dentro del espectro de las enfermedades inflamatorias intestinales. Estas enfermedades tienen un gran impacto en la esperanza de vida, la calidad de vida y los costos médicos de los pacientes que la presentan. La EC, se diferencia de la CU porque afecta cualquier zona del aparato digestivo (en parches) provocando sintomatología más severa como pérdida marcada de peso, diarrea, fiebre y dolor abdominal. Además, una de las complicaciones es el desarrollo de fístulas intestinales. Para el tratamiento convencional de enfermedad moderada a severa, se utilizan inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato) y corticoesteroides. Ante la falta de respuesta o contraindicación de los fármacos anteriores, se pueden indicar los llamados fármacos biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ), entre ellos adalimumab (ADA), certolizumab, golimumab e infliximab.

#### b. Tecnología sanitaria

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  completamente humano que es indicado como agente de inducción y también para el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes adultos con EC moderada a severa, así como para diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Se une al TNF- $\alpha$  y bloquea su interacción con los receptores TNF de la superficie celular p55 y p75; de esta forma modula la función biológica de respuesta inflamatoria y disminuye la inflamación.

### OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y documentos relacionados a la toma de decisiones sobre el uso de adalimumab en el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa.

### METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y

*Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 21-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

TRIPDATABASE. Se seleccionaron estudios comparativos que contestaran la pregunta de investigación. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones de gastroenterología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

## **RESULTADOS**

Se seleccionaron tres RS, cuatro GPC y tres ETS; no se identificaron evaluaciones económicas (EE) locales. A continuación se presentan los resultados según la edad de la población (adulto o pediátrico).

### **Población adulta**

Una RS sobre la eficacia y seguridad de ADA en EC identificó siete ECAs (n = 1 676). Todos los estudios compararon ADA frente a placebo. La respuesta clínica se definió como una disminución de 70 puntos y 100 puntos en el score del Índice de actividad de la enfermedad de Crohn desde el enrolamiento (CDAI) y la tasa de remisión de los pacientes. Al realizar el metaanálisis, se encontró que la disminución en 70 puntos y 100 puntos del puntaje CDAI fue mayor en pacientes que recibieron adalimumab comparado con placebo (riesgo relativo combinado [RRc]: 2,30; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 1,70 a 3,20 y RRc: 2,20; IC95%: 1,60 a 3,02 respectivamente). Con respecto al mantenimiento de la remisión, también se observa que adalimumab presenta mayor tasa de remisión comparado con placebo (RRc: 2,73; IC95%: 1,09 a 6,80). Además, se observó que adalimumab presentó menos reacciones adversas serias comparados con placebo (RRc: 0,61; IC95%: 0,42 a 0,88). Otra RS se publica en el año 2017 para evaluar la seguridad y eficacia de productos biológicos en la inducción y el mantenimiento de la cicatrización de la mucosa en la EC pero no se pudo realizar el metaanálisis en red planificado por la escasez de datos y la falta de convergencia de los estudios de ADA y comparadores.

### **Población pediátrica**

Sziechciarz et al., publicaron en el año 2016 una RS para evaluar la eficacia y seguridad de ADA para EC en pacientes pediátricos. Esta RS incluye ECAs así como estudios observacionales (series de casos). La búsqueda finalizó en el año 2015. Incluyendo todos los estudios, la remisión a las cuatro semanas fue de 30% (IC95%: 25 a 35% (93/309)); a los 6 meses fue de 42% (IC95%: 37 a 48% (146/345)); y al año fue de 44% (IC95%: 39 a 49% (169/383)). En el único ECA recabado se evaluaron 188 pacientes (edad promedio 13,5 años) comparando dosis bajas y altas de adalimumab según peso. En la semana 26, 63 pacientes (33,5%) estaban en remisión clínica, sin diferencias significativas entre los grupos de dosis

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

altas (36/93 [38,7%]) y bajas (27/95 [28,4%]) respectivamente ( $p = 0,075$ ). No se presentaron otros estimadores estadísticos.

Cuatro GPC (Estados Unidos de América 2018, España 2015, México 2014 y Reino Unido 2012) recomiendan agentes anti-TNF- $\alpha$  (incluido ADA) para tratar EC que no responde a la terapia convencional (incluidos los tratamientos inmunosupresores y/o corticoesteroides), o que son intolerantes o tienen contraindicaciones a la terapia convencional. En ninguno de estos documentos se menciona preferencia de un tratamiento por sobre otro.

En el año 2016 una ETS del Reino Unido recomienda Infliximab y adalimumab (indistintamente), dentro de sus indicaciones autorizadas, como opciones de tratamiento para adultos con EC activa grave cuya enfermedad no ha respondido a la terapia convencional (incluidos los tratamientos con inmunosupresores y / o corticoesteroides), o que son intolerantes o tienen contraindicaciones a la terapia convencional. De la misma manera, en el año 2007 una ETS canadiense recomienda que se incluya adalimumab para la EC activa moderada a severa en pacientes refractarios o con contraindicaciones para un curso adecuado de ácido 5-aminosalicílico y corticoesteroides y otra terapia inmunosupresora.

No se encontraron EE de ADA en el Perú. El Observatorio de Medicamentos de alto Impacto Financiero de Colombia reporta el costo de la solución vial inyectable (40mg) de adalimumab en 2 538,49 soles en el Perú.

## **CONCLUSIONES**

La evidencia con respecto a adalimumab en EC es abundante y de moderada calidad metodológica. Los estudios disponibles evidencian la eficacia y seguridad superior de adalimumab comparada con placebo. Sin embargo, no existen estudios que los comparen con otros medicamentos. Tanto las evaluaciones de tecnología sanitaria como las guías de práctica clínica incluidas consideran a los fármacos anti-TNF- $\alpha$  como el tratamiento de elección en EC moderada a severa con contraindicación o resistente a la terapia convencional (incluidos los tratamientos con inmunosupresores y/o corticoesteroides). Sin embargo, ninguno de estos documentos recomienda preferentemente adalimumab ni otro anti-TNF- $\alpha$ .

**PALABRAS CLAVES:** Enfermedad de Crohn, Adalimumab, Evaluación de Tecnología Sanitaria.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Hipólito Unanue y del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

### 1.1 Contexto clínico

La enfermedad inflamatoria intestinal es el nombre dado a dos enfermedades inflamatorias del colon y/o intestino delgado: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU) (1). La enfermedad inflamatoria intestinal tiene un gran impacto en la esperanza de vida, la calidad de vida y los costos médicos de los pacientes que la presentan (2). La EC, se diferencia de la CU porque afecta cualquier zona del aparato digestivo (afectación en parches) provocando sintomatología severa como pérdida marcada de peso, diarrea, fiebre y dolor abdominal. Además, una de las complicaciones es el desarrollo de fístulas intestinales (1). Se estima que los pacientes con EC tienen 50% más riesgo de muerte comparado con alguien de la misma edad en población general (2). La incidencia de EC en Latinoamérica se encuentra entre 0,24 a 3,5 por 100 000 personas-año, mientras que su prevalencia se encuentra entre 0,24 a 16,7 por cada 100 000 personas (3).

El diagnóstico de EC se hace a través de una combinación de hallazgos radiográficos, endoscópicos y patológicos que demuestran características focales, asimétricas, transmurales o granulomatosas. La tomografía computarizada abdominal es el estudio radiológico de primera línea más utilizado en la evaluación de la EC de intestino delgado (4).

Las intervenciones terapéuticas están diseñadas para disminuir la respuesta sintomática y la posterior tolerancia al tratamiento. Es decir, el tratamiento debe empezar abordando los síntomas agudos o la "terapia de inducción", seguida del mantenimiento de una respuesta o remisión adecuada, es decir, una "terapia de mantenimiento". Se han descrito medicamentos que son altamente efectivos para inducir a la remisión de los síntomas que incluyen a los corticoesteroides y los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF- $\alpha$ ). Los medicamentos utilizados para

---

*Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 21-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

mantener la remisión incluyen productos de ácido 5-aminosalicílico, inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato) y anti-TNF- $\alpha$  como adalimumab (ADA), certolizumab, golimumab e infliximab. La cirugía de resección intestinal se indica cuando la enfermedad no mejora con el tratamiento (enfermedad refractaria) o cuando se presenta perforación, obstrucción persistente o recurrente, absceso no susceptible de drenaje percutáneo, hemorragia intratable, displasia o cáncer (4).

## 1.2 Descripción de la tecnología

Adalimumab (Humira® Abbvie), es un anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  completamente humano que es indicado como agente de inducción y también para el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes adultos con EC moderada a severa (5). Se une al TNF- $\alpha$  y bloquea su interacción con los receptores TNF de la superficie celular p55 y p75, de esta forma modula la función biológica de respuesta inflamatoria y disminuye los síntomas asociados a inflamación (6). Actualmente existen dos biosimilares disponibles en el mercado Amjevita™ (Amgen) y Cyltezo® (Boehringer Ingelheim) (7).

El ADA se administra por vía subcutánea y se encuentra en presentaciones de 40mg y 80mg la ampolla. En adultos con EC se indica una dosis inicial (día 1) de 160 mg administrada en un día (cuatro inyecciones de 40 mg o dos de 80mg). La segunda dosis se indica después de 15 días, administrándose 80mg también una vez al día. Dos semanas después, se inicia la dosis de mantenimiento de 40mg cada dos semanas (8).

En pacientes pediátricos la indicación varía según el peso. Es así que en niños de 17kg a 40kg se indica una dosis inicial (día 1) de 80mg, una segunda dosis (día 15) de 40mg y una dosis de mantenimiento de (a partir del día 29) de 20mg cada dos semanas. En los niños 40kg a más la indicación es igual que en adultos, dosis inicial (día 1) de 160mg, segunda dosis (día 15) de 80mg y la dosis de mantenimiento (a partir del día 29) de 40mg cada dos semanas (8).

No se encontraron reportes disponibles en los sitios oficiales de la Dirección General de Medicamentos, Drogas e Insumos (DIGEMID) acerca de la autorización de adalimumab para EC en el Perú. Adalimumab para el manejo de EC, ha sido aprobado en el año 2013 por *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América (9) y por la *European Medicine Academy* (EMA) en el año 2017 (10).

***Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 21-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## II. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y documentos relacionados a la toma de decisiones para adalimumab en el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa.

## III. MÉTODO

### 3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa? (**Tabla 1**). La pregunta PICO y estrategia de búsqueda derivada de ésta fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP.

**Tabla 1.** Pregunta PICO.

Población	Pacientes adultos ( $\geq 18$ años) y niños (6-17 años) con diagnóstico de enfermedad de Crohn moderada a severa resistente o intolerante a tratamiento convencional. Pacientes adultos ( $\geq 18$ años) con enfermedad de Crohn asociado a fistulas resistente a tratamiento convencional
Intervención	Adalimumab
Comparador	No tratamiento, placebo, tratamiento convencional sin inhibidores de TNF- $\alpha$ y otros medicamentos anti-TNF- $\alpha$
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Mortalidad</li> <li>➤ Calidad de vida</li> <li>➤ Inducción a remisión</li> <li>➤ Mantenimiento de la remisión</li> <li>➤ Respuesta clínica</li> <li>➤ Frecuencia de fistulas</li> <li>➤ Eventos adversos asociados</li> </ul>
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados</li> <li>❖ Revisiones Sistemáticas</li> <li>❖ Estudios de calidad de vida comparativos</li> <li>❖ Guías de Práctica Clínica</li> <li>❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria</li> <li>❖ Evaluaciones económicas y costos de Perú</li> </ul>

### 3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS, y COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

y TRIPDATABASE. Se seleccionaron estudios comparativos que contestaran nuestra pregunta de investigación. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones de gastroenterología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). La fecha de búsqueda se realizó hasta noviembre del 2018 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 1**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

### **3.3 Selección de estudios**

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), RS de ECAs y evaluaciones económicas (EE). Se seleccionó sólo RS que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) (11). Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos cinco años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron EE de la región latinoamericana.

En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo, por un solo revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reportó de acuerdo con la Declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement* (PRISMA) para el reporte de RS y meta-análisis (12,13).

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### 3.4 Extracción de información

Un sólo revisor extrajo la información relevante de los artículos y documentos seleccionados.

### 3.5 Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas se evaluó, si fuera el caso, por un solo revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews) (14). Esta herramienta consta de 16 ítems, de los cuales siete son considerados críticos, para evaluar los métodos usados en las RS. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. En base a ello, la confianza en una RS puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

## IV. RESULTADOS

Se seleccionaron tres RS, cuatro GPC, dos ETS. Los resultados de eficacia y seguridad son presentados de acuerdo con edad de la población (adulto y pediátrico). No se encontraron EE de contexto local. El flujograma de selección de estudios se presenta en el **Figura 1**.

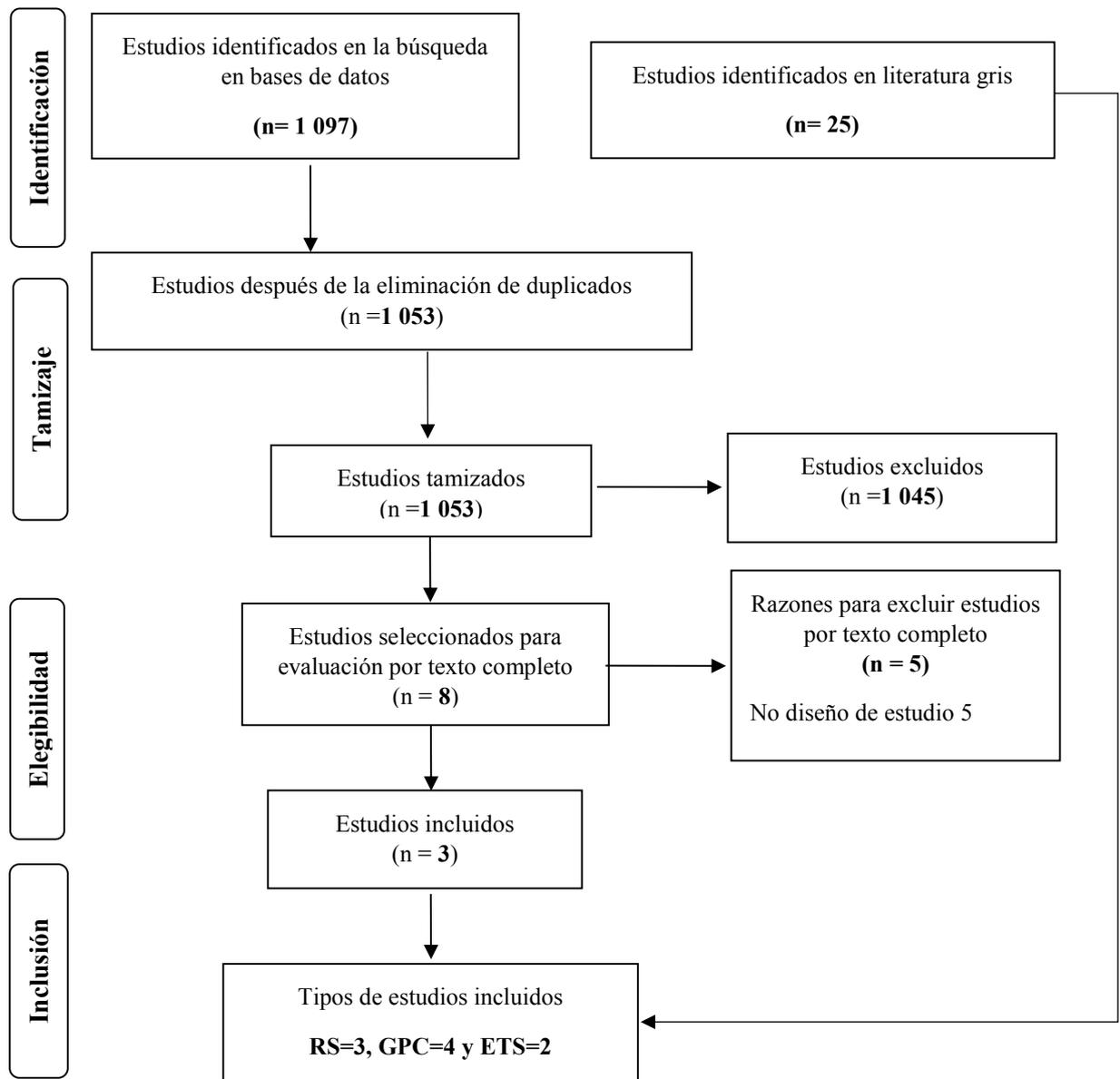
### 4.1 Resultados de eficacia

#### Pacientes adultos

Song et al., (15) publicaron una RS para evaluar la eficacia y seguridad de ADA en EC. La búsqueda finalizó en marzo del 2014 y se identificaron seis ECAs con un total de 1 676 pacientes (607 en placebo y 1 069 tratados con ADA). Todos los estudios compararon ADA frente a placebo y se incluyeron a participantes con EC moderada a severa resistente a tratamiento estándar, en su mayoría con enfermedad no fistulizante. Los autores definen la respuesta clínica como una disminución de 70 puntos y 100 puntos en el score del índice de actividad de la enfermedad de Crohn desde el enrolamiento (CDAI) y la tasa de remisión de los pacientes. Las principales características de estos estudios son descritas en la (**Anexo 02**).

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Figura 1. Flujo de selección de estudios PRISMA.



Tomado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Los autores realizan un meta-análisis, encontrando que la disminución en 70 puntos (riesgo relativo combinada [RRc]: 2,30; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 1,70 a 3,20) y 100 puntos del puntaje CDAI (RRc: 2,20; IC95%: 1,60 a 3,02) fue mayor en pacientes que recibieron ADA comparado con placebo). Con respecto al mantenimiento de la remisión, también se observa que ADA presenta mayor tasa de remisión comparado con placebo (RRc: 2,73; IC95%: 1,09 a 6,80) Además, se evalúa la eficacia de ADA para cerrado de fistula no encontrando diferencia frente a placebo (15).

En el año 2017 Cholpreanee et al., (16) publicaron un RS de ECAS con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de productos biológicos en la inducción y el mantenimiento de la cicatrización de la mucosa en la EC y la CU. Para los objetivos del presente documento sólo describiremos los resultados para EC. La fecha de búsqueda fue desde el año 1980 hasta el 2015 y se incluyó un ECA que evaluaban ADA frente a placebo en terapia de inducción y mantenimiento de la remisión en EC. Este ECA también había sido incluido en la RS de Song et al., y si bien los autores tuvieron por objetivo realizar un meta-análisis en red para evaluar los distintos anti-TNF- $\alpha$ , éste no se pudo realizar por la escasez de datos y la falta de convergencia del estudio incluido con los estudios de los comparadores.

### ***Pacientes pediátricos***

Sziechciarz et al., realizaron una RS para evaluar la eficacia y seguridad de adalimumab para EC en pacientes pediátricos (17), incluyendo tanto ECAs como estudios de series de casos. La búsqueda finalizó en el año 2015 y se seleccionó un ECA (n = 188) y 13 series de casos. Las características del ECA incluido se presumen en el **Anexo 02**. Los autores realizan un meta-análisis de proporciones de las tasas de remisión a corto y largo plazo incluyendo todos los estudios. Se observó una frecuencia de remisión a las 4 semanas de 30% de niños (IC95%: 25 a 35%); a los 6 meses fue de 42% (IC95%: 37 a 48%); y al año fue de 44% (IC95%: 39 a 49%). En el único ECA incluido en la RS, Hyams et al., (IMAGINE 1) (18) evaluaron 188 pacientes (edad promedio: 13,5 años) con puntajes del Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI) mayores a 30 y refractarios a tratamiento convencional. Los pacientes recibieron terapia de inducción abierta con ADA subcutáneo en las semanas 0 y 2. En la semana 4, los pacientes fueron asignados a grupos según el logro de la respuesta clínica (definida como una disminución en PCDAI  $\geq$  15 puntos desde el inicio; presente en 82,4%) y exposición previa a infliximab (presente en 43,6%). Los grupos recibieron terapia de mantenimiento doble ciego con ADA en dosis altas o dosis bajas cada dos

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

semanas durante 48 semanas. La remisión clínica ( $PCDAI \leq 10$ ) en la semana 26 fue el punto final primario. Un total de 152 (80,9%) completaron las 26 semanas del estudio. En la semana 26, 63 pacientes (33,5%) estaban en remisión clínica, sin diferencias significativas entre los grupos de dosis altas (36/93 [38,7%]) y bajas (27/95 [28,4%]) ( $p = 0,075$ ). En un estudio basado en los mismos participantes publicado posteriormente en el año 2017 (19) (IMAgINE2) se describen los resultados observacionales a las 240 semanas post-tratamiento. De 100 pacientes que se enrolaron en este estudio se observó que 41% a 48% llegaron a la remisión clínica, independientemente de la dosis.

#### **4.2 Resultados de seguridad**

Song et al., (15) reportan que ADA presentó menos reacciones adversas serias comparados con placebo (RRc: 0,61; IC95%: 0,42 a 0,88).

#### **4.3 Guías de práctica clínica**

Se identificaron cuatro GPC que coinciden en recomendar el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  en pacientes con EC moderada a severa que no responden a tratamiento con corticoesteroides; en algunos casos se recomienda ADA por sobre otros anti-TNF- $\alpha$ , y en otras GPC no. Es así que, en el año 2018, el Colegio Americano de Gastroenterología publica una GPC de manejo de EC (20). En este documento, se recomienda usar agentes anti-TNF- $\alpha$  (ADA, certolizumab pegol e infliximab) para tratar la EC que es resistente al tratamiento con corticoesteroides y EC severamente activa. Además, se menciona que ADA y certolizumab pegol pueden ser efectivos y deben considerarse en el tratamiento de las fístulas perianales en la EC. De la misma forma, se menciona que la terapia anti-TNF- $\alpha$ , específicamente ADA, certolizumab pegol, e infliximab debe usarse para mantener la remisión inducida por anti-TNF- $\alpha$ . En este documento no se menciona un anti-TNF- $\alpha$  de preferencia por sobre otro.

En el año 2015 el grupo de trabajo español sobre la EC y la CU (21) publica una GPC para el manejo de estas enfermedades. En este documento se menciona que, basado en evidencia de moderada calidad metodológica, se considera a ADA como una opción de tratamiento en pacientes con CU que hayan fallado previamente a tratamiento esteroideo. En el año 2014, el Instituto Mexicano del Seguro Social publica la GPC de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Crohn en Población Adulta (22). En este documento se refiere que los medicamentos anti-TNF- $\alpha$  son efectivos en el tratamiento de EC activa moderada a severa que no responde en forma completa y adecuada a la terapia con corticoesteroides o inmunosupresores. No se hace distinción de un anti-

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

TNF- $\alpha$  por sobre otro, reiterándose que ADA, certolizumab e infliximab son seguros y eficaces en EC luminal ya sea como tratamiento de inducción o como mantenimiento. Además, refiere que ADA e infliximab son efectivos para pacientes con EC fistulizante.

Finalmente, en el año 2012, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publica una GPC para el manejo de EC (23). En este documento, se menciona que ADA e infliximab, dentro de sus indicaciones autorizadas, se recomiendan como opciones de tratamiento para adultos con EC activa grave cuya enfermedad no han respondido, son intolerantes o tienen contraindicaciones a la terapia convencional (incluidos los tratamientos inmunosupresores y/o corticoesteroides). Además, se menciona que el tratamiento con ADA o infliximab deben ser continuados como tratamiento (mantenimiento de la remisión) si se encuentra una clara evidencia de actividad de la enfermedad determinada por los síntomas clínicos, marcadores biológicos y exámenes auxiliares como la endoscopia.

#### **4.4 Evaluación de tecnologías sanitarias**

En el año 2016 el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido elaboró una ETS con el objetivo de evaluar la efectividad clínica y la seguridad de ADA e infliximab para EC (24). Se recomiendan ambos anti-TNF- $\alpha$  indistintamente, dentro de sus indicaciones autorizadas, como opciones de tratamiento para adultos con EC activa grave cuya enfermedad no ha respondido, son intolerantes o tienen contraindicaciones a la terapia convencional (incluidos los tratamientos con inmunosupresores y/o corticoesteroides). Adalimumab o infliximab deben administrarse como un curso de tratamiento planificado hasta que el tratamiento fracase (incluida la necesidad de cirugía) o hasta 12 meses después del inicio del tratamiento, lo que sea más breve. Luego, se debe reevaluar al paciente para determinar si el tratamiento en curso sigue siendo clínicamente adecuado. No se hace una recomendación de una tecnología por sobre otra.

En el año 2007, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) publica una ETS para decidir la incorporación de ADA en el lista de medicamentos con cobertura nacional (25). El Comité recomienda que se incluya ADA para la EC activa moderada a severa en pacientes refractarios o con contraindicaciones para un curso adecuado de ácido 5-aminosalicílico y corticoesteroides u otra terapia inmunosupresora. Los pacientes elegibles deben recibir una dosis de inducción de 160 mg seguidos de 80 mg dos semanas después. La respuesta clínica al adalimumab se debe evaluar cuatro semanas después de la primera dosis de inducción, utilizando

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

criterios como una reducción de 100 puntos en el CDAI. La cobertura en curso para la terapia de mantenimiento con ADA sólo se debe proporcionar a los pacientes que respondieron, como se indicó anteriormente, y para una dosis que no exceda los 40 mg cada dos semanas.

#### **4.5 Evaluaciones económicas**

No se encontraron EE de ADA en el Perú. El Observatorio de Medicamentos de alto Impacto Financiero de Colombia reporta el costo de la solución vial inyectable (40mg) de ADA en 2 538,49 soles en el Perú (26). De acuerdo al esquema de tratamiento de EC, esto representaría un costo de 15 230,94 soles (6 ampollas) para el tratamiento de inducción de remisión para adultos o mayores de 40kg y un costo de 7 615,47 para pacientes de 17kg a 40kg. El tratamiento de mantenimiento representaría un costo de 2 538,49 soles (1 ampolla cada dos semanas) en adultos o mayores de 40kg, y 1 269,25 soles (media ampolla) para pacientes de 17kg a 40kg cuya duración dependería de la respuesta clínica.

#### **4.6 Valoración del riesgo de sesgo**

Las tres RS recibieron una calificación de nivel de confianza críticamente debido a que no cumplían dos o más criterios críticos. Ninguna de las RS proporcionaba la lista y motivos de artículos incluidos, ni hacía una investigación de la presencia del riesgo de sesgo de publicación. Además, Cholpreanee et al., no valoraban el riesgo de sesgo de los estudios incluidos; y Sziechciarz et al., uno usaban los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados. En el Anexo 03 se presenta los resultados de la valoración de sesgo con el instrumento AMSTAR.

## **V. CONCLUSIONES**

- Los estudios disponibles evidencian la eficacia y seguridad superior de ADA comparado con placebo. Sin embargo, no existen estudios que lo comparen con otros medicamentos anti-TNF- $\alpha$  en el tratamiento de pacientes con EC moderada a severa que no responden o tienen contraindicación de tratamiento convencional (incluidos los tratamientos con inmunosupresores y/o corticoesteroides).
- Tanto las GPC como las ETS incluidas consideran a los fármacos anti-TNF- $\alpha$  como el tratamiento de elección en EC moderada a severa con contraindicación o resistente a la terapia convencional. Sin embargo, ninguno de estos documentos recomienda preferentemente un anti-

*Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 21-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

TNF- $\alpha$  por sobre otro, con excepción de la GPC del grupo de trabajo español sobre la EC y la CU, que recomienda únicamente ADA.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, y seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## **IX. REFERENCIAS**

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2009;361(21):2066-78.
2. Castano-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(7):645-59.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

3. Calderon M, Minckas N, Nunez S, Ciapponi A. Inflammatory Bowel Disease in Latin America: A Systematic Review. *Value Health Reg.* 2018;17:126-34.
4. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 2018;64(2):20-57.
5. Nuti F, Fiorino G, Danese S. Adalimumab for the treatment of pediatric Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(9):963-72.
6. Hu S, Liang S, Guo H, Zhang D, Li H, Wang X, et al. Comparison of the inhibition mechanisms of adalimumab and infliximab in treating tumor necrosis factor alpha-associated diseases from a molecular view. *J Biol Chem.* 2013;288(38):27059-67.
7. Rawla P, Sunkara T, Raj JP. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: current trends and future perspectives. *J Inflamm Res.* 2018;11:215-26.
8. Humira: Adalimumab. Abbvie official page USA: Abbvie.; 2017 [Disponible en: [https://www.rxabbvie.com/pdf/humira\\_SPA.pdf](https://www.rxabbvie.com/pdf/humira_SPA.pdf)].
9. Humira: Adalimumab. Estados Unidos: Food and Drug Administration; 2013. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125057s2321bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125057s2321bl.pdf).
10. Humira: Adalimumab. Europa: European Medicine Agency; 2017. Disponible en: [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).
11. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of reviews of Effects (DARE). The University of York. 2002;6(2).
12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000100.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008
15. Song YN, Zheng P, Xiao JH, Lu ZJ. Efficacy and safety of adalimumab for the Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of published randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(8):907-14.
16. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

- mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* . 2017;45(10):1291-302.
17. Dziechciarz P, Horvath A, Kierkus J. Efficacy and Safety of Adalimumab for Paediatric Crohn's Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis.* 2016;10(10):1237-44.
  18. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Jr., Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2012;143(2):365-74.e2.
  19. Faubion WA, Dubinsky M, Ruemmele FM, Escher J, Rosh J, Hyams JS, et al. Long-term Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(3):453-60.
  20. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481-517.
  21. Gomollon F, Rubio S, Charro M, Garcia-Lopez S, Munoz F, Gisbert JP, et al. [Recomendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(1):24-30.
  22. Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Crohn en población adulta. México: Instituto Mexicano del Seguro Social de México; 2014. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/723GER.pdf>.
  23. Crohn's disease: management. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence, NICE; 2012. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152/resources/crohns-disease-management-pdf-35109627942085>.
  24. Infliximab and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2010. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta187/resources/infliximab-and-adalimumab-for-the-treatment-of-crohns-disease-pdf-82598501180869>.
  25. ADALIMUMAB RESUBMISSION #3 (Humira® –AbbottLaboratoriesLtd.). Canadá: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. Disponible en: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Humira-Resubmission-Crohns\\_Dec-19-2007.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Humira-Resubmission-Crohns_Dec-19-2007.pdf).
  26. Adalimumab. Colombia: Observatorio de Medicamentos de alto Impacto Financiero; 2018. Disponible en: <http://www.omaif.org/medicamentos-observados/113-medicamentos/349-adalimumab-l04ab04>.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## **X. ANEXOS**

---

*Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 21-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## ANEXO 01

### DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

**Tabla 1.1.** Estrategias de búsqueda en bases de datos bibliográficas.

Fuentes de búsqueda	Estrategia de búsqueda	Número de documentos
PubMed	(Adalimumab[MeSH] OR D2E7 Antibody[tiab] OR Antibody, D2E7[tiab] OR Humira[tiab]) AND (Crohn Disease [MeSH] OR Crohn's Enteritis[tiab] OR Regional Enteritis[tiab] OR Crohn's Disease[tiab] OR Crohns Disease[tiab] OR Enteritis, Granulomatous[tiab] OR Granulomatous Enteritis[tiab] OR Ileocolitis[tiab] OR Colitis, Granulomatous[tiab] OR Granulomatous Colitis[tiab])	<b>1 086</b>
	Filtro: Systematic Reviews	<b>76</b>
Lilacs	Filtro: Randomized Control Trials	<b>50</b>
	tw:(adalimumab AND crohn disease) AND (instance:"regional") AND ( db:"LILACS")	<b>9</b>
Cochrane	'adalimumab AND Crohn disease in Title Abstract Keyword'	<b>2</b>

**Tabla 1.2.** Estrategias de búsqueda en literatura gris.

Fuentes de búsqueda	Términos de búsqueda
TRIPDATABASE, GOOGLE SCHOLAR, PROYECTO DIME	“adalimumab”, “Humira”, “Crohn Disease”, “Enfermedad de Crohn”, “biological treatment”, “tratamientos biológicos” “clinical guideline”, “health technology assessment”, “technology appraisal guidance”, “guías de práctica clínica” y “evaluación de tecnología sanitaria”



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

ANEXO 02  
CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS INCLUIDOS EN LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS SELECCIONADAS

Estudio/Año	Población	Fase de tratamiento	Dosis de adalimumab	N	Seguimiento semanas
Colombel et al. (CHARM) 2007	Adulta	Mantenimiento	Semana 0: inducción de 80mg Semana 2: 40mg, después 40mg semanal	778	56
Hanauer et al. (CLASSIC I) 2006	Adulta	Inducción	Semana 0: 160mg Semana 2: 80mg	299	4
Hyams et al., (IMAGINE 1) 2012 y Faubion et al (IMAGINE2) 2017	Pediátrica	Inducción	Semana 0: <40kg: 80mg y ≥40kg: 160mg Semana 2: <40kg: 40mg y ≥40kg: 80mg	188	4
		Mantenimiento	Dosis altas: <40kg: 20mg y ≥40kg: 40mg Dosis bajas: <40kg: 10mg y ≥40kg: 20mg	93	240
Rutgeerts et al. 2012	Adulta	Mantenimiento	Semana 0: inducción de 80mg Semana 2: 40mg, después 40 mg semanal	95	12
Sandborn et al. (GAIN) 2007	Adulta	Inducción	Semana 0: 160mg Semana 2: 80mg	129	52
		Mantenimiento	Dosis de inducción variable, después 40 mg semanal	325	4
Sandborn et al. (CLASSIC II) 2007	Adulta	Mantenimiento		55	56
Watanabe et al. 2012	Adulta	Inducción	Semana 0: inducción de 80mg Semana 2: 40mg, después 40 mg semanal	90	4
		Mantenimiento			52

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### ANEXO 03

## RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA (AMSTAR)

Criterios	Cholpreanee (2017)	Song (2014)	Sziechciarz (2016)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Sí	Sí	Sí
2. ¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?	Parcial	Sí	Sí
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí
4. ¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	Sí	Sí	Sí
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	Sí	Sí	Sí
6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	No menciona	Sí
7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	Parcial	Sí	Sí
9. ¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	No	Sí	Sí
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	Sí	Si	Sí
11. ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Parcial	Sí	No
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	No	Sí	Sí
13. ¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	No	Sí	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	No
15. ¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	No	No	No
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Sí	Sí	Sí
<b>Resumen de la evaluación</b>			
Debilidades críticas	4	2	3
Debilidades no críticas	1	0	1
<b>Nivel de confianza</b>	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja

*Adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 21-2018*