

# EFICACIA Y SEGURIDAD DE ADALIMUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

**IP-03-013-032**



**Marzo 2014**



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de **Adalimumab (Humira®)** para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Fecha de publicación: Marzo 2013.

Este informe incluye la evidencia científica publicada hasta el día 11/10/2012.

Expediente de solicitud de incorporación: 2098/2012

**Declaración de conflictos de interés.** Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a [des@msp.gub.uy](mailto:des@msp.gub.uy)

<b>Autor:</b>	Nicolás González Vacarezza	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Supervisor Científico:</b>	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública
<b>Revisor clínico:</b>	Graciela González	Ex Profesora Titular de la Cátedra de Reumatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República. Directora del Instituto Nacional de Reumatología de ASSE.
<b>Coordinación General:</b>	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Edición del documento:</b>	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria – Ministerio de Salud Pública.

**Derechos de autor ©.** Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

### **¿Cómo citar este informe?**

**González-Vacarezza N, Alemán A, González G, Pérez Galán A.** *Eficacia y seguridad de Adalimumab para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil.* IP-03-013-032, Marzo 2013. Grupo de Evaluación de Tecnologías

Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública,  
Uruguay.

## **CONTENIDO**

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
Descripción de la tecnología.....	8
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>9</b>
Objetivo general.....	9
Objetivo específico.....	9
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>9</b>
Estrategia.....	9
Tipo de estudios.....	9
Población .....	10
Intervención .....	10
Variables de eficacia y seguridad.....	10
Método de búsqueda.....	11
Análisis y extracción de datos .....	11
Evaluación de la calidad y niveles de evidencia .....	12
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>12</b>
Revisiones sistemáticas .....	12
Ensayos clínicos incluidos .....	12
Resultados de eficacia .....	13
Resultados de seguridad .....	14
Evaluaciones de tecnologías.....	14
<b>CONSIDERACIONES FARMACOECONÓMICAS</b> .....	<b>15</b>
<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</b> .....	<b>16</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>17</b>

## RESUMEN

**Introducción.** La artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica es una enfermedad de origen inflamatorio que se presenta en aproximadamente 4-15% de los casos de AIJ. La enfermedad afecta significativamente la calidad de vida de niños y adolescentes debido a la inflamación generalizada de articulaciones, dolor, fiebre y erupciones cutáneas, generando una morbilidad importante incluso con consecuencias psicológicas negativas como depresión moderada a severa. Una parte importante de los pacientes presentan enfermedad persistente asociada a un riesgo alto de daño articular y deterioro severo del crecimiento. El objetivo del tratamiento es mejorar la sintomatología mediante el control de los procesos inflamatorios y prevenir enfermedades y/o morbilidades relacionadas al tratamiento, como las alteraciones del crecimiento y las limitaciones funcionales.

Los procesos inflamatorios vinculados a la AIJ sistémica parecen ser diferentes a otras categorías de AIJ, teniendo un rol central la interleucina-1 (IL-1) e IL-6 (1) (2). Hay disponibles dos fármacos dirigidos específicamente a estos blancos de acción: anakinra, el cual es un bloqueador de la IL-1 que no está registrado en Uruguay, y tocilizumab un inhibidor de la IL-6 que se encuentra disponible en nuestro país con indicación específica para AIJ sistémica pero no incluido en la cobertura (tabla 1). Adalimumab y etanercept son dos fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, los cuales tienen autorizada la indicación de uso para AIJ poliarticular y se encuentran incluidos en el FTM para el tratamiento de las espondiloartropatías (incluyendo AIJ poliarticular o sistémica). En la práctica clínica nacional el tratamiento con estos dos fármacos es indicado cuando el paciente no responde a las terapias convencionales. En el contexto de la cobertura disponible y la práctica clínica de nuestro país, parece adecuado comparar la eficacia y seguridad de adalimumab y etanercept respecto al tocilizumab, en pacientes con AIJ sistémica.

**Objetivos.** Evaluar la eficacia y seguridad de adalimumab para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil, antes de considerar su posible inclusión en el FTM uruguayo.

**Métodos.** Se realizó una búsqueda de la literatura científica con búsqueda de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Todas las publicaciones fueron estudiadas y su calidad evaluada.

**Resultados.** El único estudio que se encontró de acuerdo con los criterios de selección reclutó a 171 pacientes de edades entre 4 y 17 años, en su mayoría mujeres ( $\approx 80\%$ ), dio negativo para el factor reumatoide ( $\approx 80\%$ ). La duración media de la enfermedad de los pacientes fue de 3,5 años y el 65% había sido tratada previamente con metotrexate. El diseño del estudio fue estratificado, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, en 3 etapas. El tratamiento con Adalimumab asociado a metotrexato mostró una mejoría significativa en ACR 30, 50 y 70 en comparación con los pacientes que

recibieron metotrexato solo. Además, el porcentaje de pacientes que mostraban brotes de la enfermedad (considerado uno de los principales resultados de eficacia) en los pacientes no tratados con metotrexato, el porcentaje era menor en el brazo de adalimumab en comparación con el placebo (43% frente a 71%,  $p = 0,03$ ) En los brazos tratados con metotrexato los porcentajes fueron 37% y 65%, para adalimumab y para placebo, respectivamente ( $p = 0,02$ ).

Con respecto a los problemas de seguridad, los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones y reacciones en el sitio de inyección. Hubo 14 pacientes con eventos adversos posiblemente relacionados con el medicamento, 7 de los cuales fueron infecciones graves.

Consideraciones farmacoeconómicas. Considerando solo el costo de comprar el medicamento por niño por año, es \$ U 414,102 (USD 20,602).

**Discusión.** El tratamiento con adalimumab para JIA indica una mejora en varios niveles de ACR, que muestra mejores resultados cuando se asocia con metotrexato. Con respecto a los otros FAME, adalimumab mostró una reducción significativa en todos los casos, ya sea como monoterapia o asociado a metotrexato. En cuanto a la seguridad, el riesgo de infecciones graves parece ser el riesgo más importante relacionado con su uso, aunque las reacciones que ocurren en el sitio de la inyección son más frecuentes. A pesar de su incertidumbre en la seguridad en los niños, los beneficios deben sopesarse contra los efectos secundarios cuando se tratan pacientes con adalimumab que no tienen otro tratamiento alternativo o cuando no responden a los tratamientos tradicionales. Debido al alto costo del tratamiento con adalimumab, se recomienda una evaluación económica antes de decidir su inclusión en el NDF.

## ABSTRACT

**Introduction.** Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common arthritis in children, including an heterogeneous group of inflammatory disorders in children and teenagers up to age 16. The most common articular features are pain and swelling that without adequate control could cause synovial lesions, tendon-muscular-cartilage lesions leading to articular limitation and deformity. Furthermore, other non-articular features could be present such as fever, skin rash, ocular and neurological lesions, among others.

Regarding the epidemiology of JIA, a study from Spain showed an annual incidence of 6.9/100.000 children younger than 16 years old and a prevalence of 39.7/100.000. If the same estimates are applied to Uruguay, the population suffering from JIA would be approximately 1,337 people.

Pharmacological treatments already included in the Uruguayan National Drug Formulary (NDF), that for the present assessment report will be considered as the first line of treatment, are non-steroidal anti-inflammatory drugs (oral or intra-articular NSAIDs), corticoids (oral or intra-articular NSAIDs) and disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). In patients not responding to the first line of treatment, anti-tumour necrosis factor inhibitors are recommended, specifically adalimumab and etanercept, none of them being presently covered by the Uruguayan National Health System.

**Objective.** To assess the efficacy and safety of adalimumab for the treatment of Juvenile idiopathic arthritis, before considering its possible inclusion in the Uruguayan NDF. **Methods.** A search of the scientific literature was performed looking for systematic reviews, and randomized clinical trials (RCTs). All publications were studied and its quality assessed.

**Results and discussion.** The only study found according to the selection criteria recruited 171 patients aged 4-17 years, mostly female ( $\approx 80\%$ ), tested negative for rheumatoid factor ( $\approx 80\%$ ). The patients' mean duration of the disease was 3.5 years, and 65% had been previously been treated with methotrexate. The study design was stratified randomized, placebo-controlled, double blind, in 3 stages. Treatment with Adalimumab associated to methotrexate showed a significant improvement in ACR Pedi 301, 50 y 70 compared to patients receiving methotrexate alone. Furthermore, the percentage of patients showing flare-ups of the disease (considered one of the primary efficacy outcomes) in those patients not treated with methotrexate the percentage were lower in the adalimumab arm compared to placebo (43% vs 71%,  $p=0.03$ ). In the methotrexate treated arms the percentages were 37% y 65%, for

---

<sup>1</sup> ACR Pedi 30, is defined as a majority equal or higher than a 30% in 3 out of the 5 JIA assessment criteria, and lack of improvement equal or higher than 30% in not more than one of the JIA assessment criteria. The six JIA assessment criteria are: global assessment by a general practitioner and physical functional assessment by the patient, physical function, number of active arthritic joints, and number of joints with limited movement and C - reactive protein concentration.

adalimumab and for placebo, respectively ( $p=0,02$ ). Regarding safety issues, the most frequent adverse events were infections and reactions at the injection site. There were 14 patients with adverse events possibly related to the drug, 7 of which were severe infections.

**Pharmacoeconomic considerations.** Considering only the cost of buying the drug per child per year, is \$U 414,102 (USD 20,602). Taking into account a possible drug use optimization that allows to use the same vial to be administered to 2 patients, only possible for children aged 4-12 years old, the cost could go down to \$U 207,051 (USD 10,301) per child, per year.

**Discussion and conclusions.** Treatment with adalimumab for JIA indicates an improvement at various ACR Pedi levels, showing best results when it is associated to methotrexate. Regarding flare-ups, adalimumab showed a significant reduction in all cases, either as monotherapy or associated to methotrexate. Concerning safety, the risk of severe infections seems to be the more important risk related to its use, although reactions occurring at the injection site was more frequent. Despite its safety uncertainty in children, benefits must be weighed against side effects when treating patients with adalimumab who do not have another alternative treatment or when they do not respond to traditional DMARDs. Due to the high cost of adalimumab treatment, an economic assessment is recommended before deciding on its inclusion in the NDF.

## **INTRODUCCIÓN**

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es el tipo de artritis más común en niños, la cual incluye a un grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios en niños y jóvenes hasta los 16 años. La duración y severidad de la enfermedad puede ser variable, presentando manifestaciones articulares y extraarticulares. Las manifestaciones articulares pueden ser leves o incluso estar ausentes, siendo las más frecuentes el dolor y la tumefacción articular, las cuales sin un control adecuado pueden generar lesiones sinoviales, tendino-musculares-cartilaginosas que determinan limitación y deformidad articular. Las manifestaciones extraarticulares son indicio de implicancias sistémicas de la enfermedad, las que incluyen fiebre, rash cutáneo, lesiones oculares y neurológicas, entre otras (3).

Un estudio epidemiológico en España, estimó en 6,9 y 39,7 casos cada 100.000 niños menores a 16 años, como incidencia y prevalencia respectivamente (4). Si asumiéramos estos datos para la población de Uruguay, en nuestro país habría aproximadamente 1.337 personas con artritis idiopática juvenil. Otros dos estudios, uno en Francia y otro en Estonia, estimaron prevalencias de 15,7 y 83,7 casos cada 100.000 niños menores de 16 años, respectivamente (5) (6).

Los tratamientos actualmente incluidos en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), los cuales a efectos del presente informe pueden ser considerados en su conjunto como una primera línea, constan de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, corticoides (vía oral o intraarticular) y fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) de síntesis, siendo éstos últimos los que intervienen en la evolución de la enfermedad. El metotrexato es el FARME de primera elección, si bien existen otras alternativas disponibles, como leflunomida y sulfasalazina. Estas alternativas de terapéuticas, si bien en esta introducción son englobadas como una primera línea tienen distintos criterios de escalamiento de tratamiento.

En pacientes que no responden a la primera línea de tratamiento, las Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en la evidencia recomiendan el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) como primera elección (7) (8), específicamente adalimumab y etanercept (8). Por tanto, en nuestro país los pacientes que no respondieron a la primera línea de tratamiento no cuentan con tratamientos farmacológicos cubiertos. Esta situación es particularmente sensible del punto de vista social y médico, dado que se tratan de pacientes jóvenes que carecen de estrategias terapéuticas para mejorar su condición de salud, y por ende de las consecuencias que esto puede generar.

### ***Descripción de la tecnología***

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al factor de necrosis tumoral, neutralizando su función biológica.

---

Fármaco	<b>Adalimumab</b>
Nombre comercial	<b>HUMIRA®</b>
Forma farmacéutica	<b>Solución inyectable.</b>
Presentación	<b>Envases de i) 1-2 jeringas precargadas, ii) 1, 2, 4 o 6 jeringas precargadas en dispensador.</b>
Vía de administración	<b>Subcutánea</b>
Laboratorio	<b>ABBOTT LABORATORIES URUGUAY S.A.</b>
Indicaciones terapéuticas	<b>Tratamiento de artritis idiopática juvenil (entre 13 y 17 años), en monoterapia o combinación con metotrexato.</b>
Nº de registro	<b>39644</b>

---

## **OBJETIVOS**

### ***Objetivo general***

Asesorar sobre la inclusión de adalimumab en el FTM.

### ***Objetivo específico***

Evaluar la eficacia y seguridad de adalimumab para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil, en pacientes que no han respondido a la primera línea de tratamiento.

## **METODOLOGÍA**

### ***Estrategia***

Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs), ensayos clínicos controlados (ECC) y revisiones de la Cochrane, para evaluar la eficacia y seguridad de adalimumab para el tratamiento de la AIJ en pacientes que no han respondido a la primera línea de tratamiento. En caso que fuera identificada una revisión sistemática de la Cochrane que cumpliera con los criterios de inclusión, la misma fue actualizada.

Los criterios de inclusión se describen a continuación (9).

### ***Tipo de estudios***

Fueron incluidas revisiones sistemáticas de la Cochrane que cumplieran con la población e intervenciones definidas para esta evaluación.

ECAs y ECCs que compararan adalimumab respecto a placebo, adalimumab adicionado al tratamiento estándar respecto a tratamiento estándar. Fue considerado aceptable el uso concomitante de analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos, corticoides en bajas dosis (hasta 0,2 mg/Kg/día a un máximo de 10 mg/día) o FARMES durante el estudio, siempre que se hayan mantenido en dosis estables y hayan sido aleatorizados entre las ramas de tratamiento. Las inyecciones de corticoides fueron aceptadas siempre que hayan sido administradas por lo menos cuatro semanas previas al inicio del ensayo.

### ***Población***

Pacientes que cumplen con los criterios para AIJ de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR) (10). Los pacientes deben haber sido diagnosticados antes de los 16 años de edad y fueron incluidos todos los subgrupos: oligoarticular, artritis poliarticular con factor reumatoide positivo o negativo, artritis sistémica, artritis psoriásica, artritis relacionada a entesitis y AIJ indiferenciada. Fueron considerados también los estudios que reclutaron pacientes según los criterios de la American College of Rheumatology para artritis reumatoidea juvenil, y según la clasificación de la European League Against Rheumatism para artritis crónica juvenil.

### ***Intervención***

Fueron incluidos estudios que evalúen adalimumab en las posologías especificadas en la información de prescripción, disponible por el fabricante.

### ***Variables de eficacia y seguridad***

Las variables de eficacia seleccionadas fueron:

- Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico, mediante el uso de una escala visual (rango 0 a 100 mm);
- Cuestionario del estado de salud del niño, evaluado por el paciente (del inglés CHAQ);
- Evaluación global del bienestar por el paciente, mediante el uso de una escala visual (rango 0 a 100 mm);
- Respuesta ACR Pedi 30, definida como una mejoría igual o mayor a 30% en tres de los seis criterios de evaluación de AIJ, y una desmejoría igual o mayor a 30% en no más de uno de los criterios de evaluación de AIJ. Los seis criterios de evaluación son: evaluación global de la

enfermedad por el médico y por el paciente, función física (CHAQ), número de articulaciones con artritis activa, número de articulaciones con movimiento limitado y concentración de proteína C-reactiva.

- Otros niveles de respuesta ACR Pedi.
- Tasa de remisión con o sin tratamiento farmacológico definida como: artritis no activa; ausencia de fiebre, rash, serositis o linfadenopatía generalizada atribuibles a AIJ; uveítis inactiva; tasa de sedimentación eritrocítica (ESR) normal; y evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico indicando no actividad. En caso de remisión con tratamiento farmacológico, el criterio de enfermedad inactiva tiene que haber sido constatado por más de seis meses. Para remisión sin tratamiento farmacológico, el tiempo de inactividad tiene que haber sido por más de doce meses.
- Calidad de vida medida por escalas validadas.

Las variables de seguridad fueron:

- Eventos adversos severos.
- Infecciones.
- Reacciones en el sitio de inyección.

### **Método de búsqueda**

Se realizaron búsquedas en las bases MedLine, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, *Clinicaltrials.gov* y Centre for Reviews and Dissemination. Los términos de búsqueda fueron *adalimumab*, *juvenile*, *idiopathic* y *arthritis*. Específicamente, en *Clinicaltrials.gov* se introdujo el término *adalimumab* en el ítem *Intervention* y *juvenile idiopathic arthritis* en *Condition*. En MedLine no se incluyeron límites de tiempo ni tipos de publicaciones<sup>2</sup>. La fecha de búsqueda en todas las bases fue el 11/10/2012. Además, se realizó una búsqueda manual de las citas relevantes de los artículos incluidos.

### **Análisis y extracción de datos**

Cada estudio fue revisado en forma independiente por dos revisores, para determinar si cumple con los criterios de inclusión pre-establecidos. Las discordancias fueron resueltas mediante discusión entre los revisores.

---

<sup>2</sup> Detalles de la búsqueda: ("adalimumab"[Supplementary Concept] OR "adalimumab"[All Fields]) AND ("arthritis, juvenile rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "juvenile"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "juvenile rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("juvenile"[All Fields] AND "idiopathic"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]) OR "juvenile idiopathic arthritis"[All Fields]).

La extracción de los datos fue realizada por un revisor mediante la confección de un formulario el cual fue verificado por otro revisor independiente respecto a los datos originales. Las contradicciones en los datos fueron resueltas por consenso entre ambos revisores, verificando respecto a los datos originales. Los datos fueron analizados por intención de tratar. Las variables dicotómicas fueron reportadas como riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza de 95% (IC95%) mediante el método de Mantel-Haenszel.

### ***Evaluación de la calidad y niveles de evidencia***

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los ECAs se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration Recommendations for Assessing Risk of Bias, considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento (11). Para evaluar la calidad metodológica de las Revisiones Sistemáticas (si se encontrara alguna) se utiliza la herramienta AMSTAR (12). Para la clasificación del nivel de evidencia de los estudios se utilizó la escala del Center for Evidence-Based Medicine (CEBM) de Oxford actualizado en Marzo 2011 (13).

## **RESULTADOS**

### ***Revisiones sistemáticas***

No se encontraron revisiones sistemáticas de la Cochrane que cumplieran con los criterios de inclusión, únicamente fue identificado un protocolo de revisión de anti-TNFs para la artritis idiopática juvenil (9).

### ***Ensayos clínicos incluidos***

La búsqueda en MedLine identificó 120 artículos, de los cuáles solamente uno resultó seleccionado de la revisión de título y/o resumen (14).

La búsqueda en *Clinicaltrials.gov* identificó un total 8 ensayos clínicos, siendo seleccionado un ensayo controlado que aparecía como terminado (NCT00048542). Este ensayo es el mismo que fue identificado en MedLine, el cual aparece identificado en ambas bases como el estudio DE038.

El estudio incluido (14) reclutó 171 pacientes de entre 4 y 17 años de edad, mayormente de sexo femenino ( $\approx 80\%$ ), negativos para el factor reumatoide ( $\approx 80\%$ ), con una duración promedio de la enfermedad de 3,5 años, y 87 de 133 (65%) habían recibido previamente metotrexato. El diseño del estudio fue controlado, aleatorizado, doble ciego y estratificado, con tres fases. Las primeras 16 semanas sin enmascaramiento, los pacientes fueron estratificados en dos grupos: naïve para metotrexato o que suspendieron el tratamiento por lo menos dos semanas antes de la primera administración del estudio

y, sujetos que venían recibiendo metotrexato en dosis estables de 10 mg/m<sup>2</sup> por semana durante los 3 meses previos al screening. En esta primera fase todos los pacientes recibieron 24 mg/m<sup>2</sup> de adalimumab vía subcutánea cada dos semanas. En la semana 16 los pacientes de cada estrato que lograron una respuesta ACR Pedi 30, fueron independientemente aleatorizados 1:1 para recibir adalimumab o placebo con la misma posología durante las 32 semanas siguientes, siendo esta segunda fase doble-ciego. Por último, el estudio incluyó una tercera fase abierta de extensión del tratamiento con adalimumab.

### **Resultados de eficacia**

La primera fase del estudio mostró una mejora de todos los parámetros de eficacia seleccionados en esta evaluación, comparando los valores iniciales y la evaluación en la semana 16. De los 171 pacientes iniciales, 144 alcanzaron una respuesta ACR Pedi 30 y pasaron a la segunda fase. Los resultados para distintos niveles de ACR Pedi de la segunda fase se muestran en la tabla 1. Los pacientes que recibieron adalimumab coadministrado con metotrexato produjo una mejor significativa para ACR Pedi 30, 50 y 70 respecto a los pacientes que recibieron metotrexato más placebo. La misma tendencia fue observada para ACR Pedi 90 sin significancia estadística. Similares resultados fueron obtenidos para la comparación de adalimumab versus placebo, aunque se obtuvo un resultado significativo sólo para ACR Pedi 30.

**Tabla 1. Resultados de la fase aleatorizada para las variables ACR Pedi, para los grupos con y sin metotrexato en la semana 48.**

ACR Pedi	No metotrexato			Metotrexato		
	Placebo (N = 28)	Adalimumab (N = 30)	p	Placebo (N = 37)	Adalimumab (N = 38)	p
30	32	57	0,06	38	63	0,03
50	32	53	0,10	38	63	0,03
70	29	47	0,16	27	63	0,002
90	18	30	0,28	27	42	0,17

El estudio consideró como variable primaria de eficacia, el porcentaje de pacientes que no recibían metotrexato que presentaron un empuje o brote de la enfermedad durante la segunda fase. Estos fueron definidos como un empeoramiento de 30% o más en tres de los seis criterios, y una mejora del 30% o más en no más de uno de los seis criterios definidos para la ACR Pedi.

En los pacientes que no recibían metotrexato, los empujes de la enfermedad ocurrieron en menor porcentaje en la rama de adalimumab respecto a la placebo (43% versus 71%, p = 0,03). En las ramas

de tratamiento de pacientes que recibieron metotrexato los porcentajes fueron de 37% y 65%, para adalimumab y placebo respectivamente ( $p = 0,02$ ).

### **Resultados de seguridad**

Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones y reacciones en el sitio de inyección. Se verificaron en 14 pacientes eventos adversos serios posiblemente relacionados al fármaco, de los cuales 7 fueron infecciones severas. No ocurrieron muertes, infecciones oportunistas, patologías malignas (cáncer), enfermedades desmielinizantes o reacciones tipo lupus. Sin embargo, el tamaño muestral del estudio y su duración no permiten obtener conclusiones categóricas respecto a la seguridad de adalimumab en estos pacientes.

### **Evaluaciones de tecnologías**

La búsqueda en la base Centre for Reviews and Dissemination identificó 8 resultados, de los cuales fueron seleccionados los siguientes.

**Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Maryland, USA.** Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in children with juvenile idiopathic arthritis (15).

Para FARMES biológicos, esta evaluación indica que si bien existe el optimismo de que estos fármacos puedan lograr una remisión de la enfermedad a largo plazo, quedan aún sin responder varias preguntas respecto a la seguridad de estos productos, especialmente sobre el uso en niños. Por ejemplo, la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) incluyó una advertencia en el prospecto de todos los anti-TNF (incluyendo adalimumab, etanercept e infliximab), debido a un posible incremento del riesgo de patologías malignas (cáncer), particularmente linfoma. Respecto a eficacia, no es posible realizar comparaciones entre fármacos de esta clase y respecto a FARMES tradicionales, dado que no existe suficiente evidencia que permita hacerlo. Adicionalmente, es posible que la efectividad de estos fármacos varíe para las distintas categorías de AIJ.

Respecto a la evidencia sobre eficacia y seguridad, esta evaluación no aporta nueva evidencia no identificada en este informe. Respecto a la seguridad post-comercialización, la evaluación cita un artículo de Diak et al. donde se reportan casos de patologías malignas con el uso de anti-TNFs en niños. Los autores identificaron 48 casos, de los cuales la mitad eran linfomas y 2 de ellos correspondían al uso de adalimumab. Además, la mayoría de los casos reportados (88%) incluyeron la coadministración de otros inmunosupresores.

Por otro lado, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido suspendió la evaluación de adalimumab para AIJ<sup>3</sup>.

## **CONSIDERACIONES FARMACOECONÓMICAS**

Según informa el Laboratorio en el expediente N° 2098/2012, la presentación de HUMIRA® de dos jeringas precargadas conteniendo cada una 40 mg de dosis, tiene un costo sin impuestos de \$U 31.853. La presentación de HUMIRA® en vial tiene un costo por milígramo igual a la presentación anterior, por lo que un vial tiene un costo de \$U 15.927.

Según indica la información de prescripción, en AIJ poliarticular en niños de 4 a 12 años la dosis recomendada es de 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal hasta una dosis máxima 40 mg, administrado cada dos semanas. Considerando únicamente la compra del medicamento el costo de tratamiento por niño por año es de \$U 414.102 (USD 20.602<sup>4</sup>). Este costo fue calculado tomando en cuenta 26 dosis anuales y que cada administración consume un vial, independientemente de la superficie corporal del niño. Para optimizar el uso del medicamento, es posible que varios pacientes reciban la dosis el mismo día y de esta forma evitar el descarte del producto. Esta estrategia es relativamente poco factible de ser utilizada, dada la baja prevalencia de la enfermedad y la diversidad de Prestadores donde el paciente puede ser tratado. En todo caso, en una situación óptima, 3 niños que requieran una dosis de 0,2 mL cada uno (ej. 80 cm de altura y 10 Kg de peso corporal) podrían utilizar un vial por administración. Si bien el vial contiene 0,8 mL, por lo que podrían ser tratados 4 niños con esa dosis, debe considerarse que la extracción del líquido acarrea pérdidas que no permiten la cuarta dosis, y por otro lado es extremadamente poco probable reunir 4 niños que requieran esta posología en un servicio de salud, por lo que esta situación fue descartada. Esto resulta que en el mejor de los casos, el costo pueda verse reducido a \$U 138.034 (USD 6.867) por niño por año. Sin embargo, esta situación es muy poco factible (3 niños utilizando 1 vial por administración) siendo más probable lograr como máximo dos niños por administración, lo que resulta en un costo anual por niño de \$U 207.051 (USD 10.301). Por otro lado, debe considerarse que el uso de un vial por administración para 2 niños, se ve acotado para algunos pacientes con una estatura de hasta 110 cm y un peso máximo de 25 Kg. Existen otras estrategias posibles de optimización del gasto de medicamento, las cuales no fueron determinadas ya que se encuentran dentro de los valores informados anteriormente.

<sup>3</sup> <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave17/7#history>.

<sup>4</sup> USD: Dólares americanos; \$U: pesos uruguayos; USD 1 = \$U 20,1.

Para adolescentes de 13 a 17 años de edad, la recomendación indica administrar 40 mg cada dos semanas, lo que resulta en el costo inicialmente determinado (\$U 414.102; USD 20.602) por paciente por año.

Adicionalmente, debe considerarse que los pacientes que requieren menos de una dosis completa (40 mg) no pueden utilizar las jeringas precargadas, por lo que deben concurrir a un servicio de salud para la administración del medicamento. Dado que la administración es subcutánea y que el medicamento no requiere de reconstitución u otros procedimientos, este costo no fue considerado.

## **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

El uso de adalimumab para AIJ muestra una mejoría para distintos niveles de ACR Pedi, teniendo mayor respuesta cuando es asociado con metotrexato. Cuando es utilizado en monoterapia los resultados son significativos únicamente para ACR Pedi 30, mostrando una tendencia superior respecto a la rama control sin significancia estadística, posiblemente debido a un insuficiente tamaño muestral del estudio. Respecto a los empujes o brotes de la enfermedad, el uso de adalimumab logró una reducción significativa de estos episodios tanto en monoterapia como asociado a metotrexato.

En cuanto a seguridad, el riesgo de infecciones severas parece ser el mayor riesgo relacionado a su uso, si bien las reacciones en el sitio de inyección es el efecto adverso más frecuente. Por otro lado los eventos adversos a largo plazo en niños son inciertos, estando reportado un posible incremento del riesgo de patologías malignas, particularmente linfoma. Una eventual inclusión de este fármaco al FTM, requerirá de una farmacovigilancia activa y de una actualización permanente de los resultados que surjan en este sentido a nivel internacional.

Si bien existe una incertidumbre relevante respecto a la seguridad en niños, su uso debe considerarse respecto a los beneficios que puede aportar el tratamiento con adalimumab en pacientes que no cuentan con una alternativa terapéutica, en caso de no responder al tratamiento con FARMES tradicionales.

Dado el costo del tratamiento con adalimumab, es necesario realizar una evaluación económica para realizar una recomendación sobre su inclusión al FTM.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Mellins ED, Macaubas C, Grom AA.** Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Jun 7;7(7):416-26.
2. **A., Martini.** Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012 Nov;12(1):56-9.
3. **G, Espada.** Juvenil idiopathic arthritis. Part 1: diagnosis, pathogenesis and clinical manifestations. *Arch Argent Pediatr.* 2009 Oct;107(5):441-8.
4. **Modesto C, Antón J, Rodriguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, Tena X, Rodrigo C, Rotés I, Hermosilla E, Barceló P.** Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol.* 2010 Nov;39(6):472-9.
5. **Solau-Gervais E, Robin C, Gambert C, Troller S, Danner S, Gombert B, Debiais F, Hankard R.** Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France. *Joint Bone Spine.* 2010 Jan;77(1):47-9.
6. **Pruunsild C, Uibo K, Liivamägi H, Tarraste S, Talvik T, Pelkonen P.** Prevalence and short-term outcome of juvenile idiopathic arthritis: a population-based study in Estonia. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Jul-Aug;25(4):649-53.
7. **Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N.** 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Apr;63(4):465-82.
8. **Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, Ganser G, Heiligenhaus A, Horneff G, Illhardt A, Kopp I, Krauspe R, Markus B, Michels H, Schneider M, Singendonk W, Sitter H, Spamer M, Wagner N, Niehues T.** Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2012 Feb;142(2):176-93.
9. **Prince Femke HM, Dorai Raj Anna K, Otten Marieke H, Cheung Peter PM, Tymms Kathleen E, van Suijlekom-Smit Lisette WA, van der Wouden Johannes C.** TNF-alpha inhibitors for juvenile idiopathic arthritis (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 09, 2012.*
10. **Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P y Rheumatology., International League of Associations for.** International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):390-2.

11. **Higgins JPT, Green S.** Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration s.l.: 2011, Versión 5.1.0 (updated March 2011). Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
12. **Beverly J. Shea, Lex M. Bouter, Joan Peterson et al.** External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *Plos One.* 2007; Vol 2(12). <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0001350>.
13. **Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes.** Levels of evidence. *Center for Evidence Based Medicine, 2009.* Versión en inglés: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=4590> Versión en español: [http://www.cebm.net/mod\\_product/design/files/niveles-de-evidencia-en-ortopedia.pdf](http://www.cebm.net/mod_product/design/files/niveles-de-evidencia-en-ortopedia.pdf).
14. **Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, et al.** Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008 Aug 21;359(8):810-20.
15. **Kemper AR, Coeytaux R, Sanders GD, Van Mater H, Williams JW, Gray RN, Irvine RJ, Kendrick A.** Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep. Report No.: 11-EHC039-EF.* Disponible en: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov>.
16. **Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T.** The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001 Mar;137(3):280-4.
17. **Finlay AY, Coles EC.** The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol.* 1995 Feb;132(2):236-44.
18. **Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE.** The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol.* 2000 May;27(5):1247-50.
19. **Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS.** Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc.* 1978 Aug;53(8):511-8.
20. **Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al.** European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):729-36.
21. **Kurd SK, Gelfand JM.** The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Feb;60(2):218-24.

22. **WJ., Taylor.** Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International Classification of Functioning, Health, and Disability. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Aug;14(4):369-74.
23. **Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM.** Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.
24. **Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T.** Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004 Mar;9(2):136-9.
25. **DD., Gladman.** Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 May;38(2):373-86.
26. **Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al.** European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):4-12.
27. **Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al.** Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2013-20.
28. **Langley RG, Ellis CN.** Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):563-9.
29. **(NICE), National Institute of Health and Clinical Excellence.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. *NICE technology appraisal guidance 199.* August 2010.
30. **Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011 Feb;15(10):i-xxi, 1-329.
31. **Devlin N, Parkin D.** Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ.* 2004 May;13(5):437-52.
32. **Roy S, Madhavan SS.** Making a case for employing a societal perspective in the evaluation of Medicaid prescription drug interventions. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(4):281-96.
33. **Krol M, Brouwer W, Rutten F.** Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics.* 2013 Jul;31(7):537-49.
34. **B., Jönsson.** Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ.* 2009 Oct;10(4):357-9.
35. **Health, Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in y 2006.** Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. *Disponibile en: <http://www.cadth.ca/>.*

36. **Health Information and Quality Authority. Ireland, 2010.** Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland. *Disponible en: <http://www.hiqa.ie/>.*
37. **Department of Economics and Public Health Assessment. Haute Autorité de Santé. 2012, France.** Choices in Methods for Economic Evaluation. *Disponible en: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).*