



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 034-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA MODERADA A SEVERA, REFRACTARIA A TRATAMIENTO CONVENCIONAL Y ANTI-TNF (INFLIXIMAB)

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
3. Paola Rivera Ramirez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
4. María Cecilia Cabrera Cabrejos – Médica Hematóloga – Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa, refractaria a tratamiento convencional y anti-TNF (infiximab). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 034-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ADA	Adalimumab
Anti-TNF	Inhibidores del factor de necrosis tumoral
AZA	Azatioprina
CU	Colitis Ulcerativa
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IBDQ	Inflammatory bowel disease questionnaire
MA	Metaanálisis
MESH	Medical Subject Heading
6-MP	6-mercaptopurina (6-MP)
RS	Revisión sistemática
VSG	Velocidad de sedimentación globular
ECCO	European Crohn´s and Colitis Organisation

CONTENIDO

<u>I.</u>	<u>RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II.</u>	<u>INTRODUCCIÓN</u>	7
	<u>A. ANTECEDENTES</u>	7
	<u>B. ASPECTOS GENERALES</u>	8
	<u>C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ADALIMUMAB</u>	10
<u>III.</u>	<u>METODOLOGÍA</u>	12
	<u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
	<u>B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	13
	<u>C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	13
<u>IV.</u>	<u>RESULTADOS</u>	14
	<u>A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	14
	<u>B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	18
	<u>i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	18
	<u>ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS</u>	20
	<u>iii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES</u>	23
<u>V.</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	25
<u>VI.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	27
<u>VII.</u>	<u>RECOMENDACIONES</u>	29
<u>VIII.</u>	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	30
<u>IX.</u>	<u>ANEXOS</u>	33
	<u>A. ANEXO N.º 01: ESTRATEGIA Y TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	33

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La colitis ulcerativa (CU) es la condición inflamatoria crónica más común de las enfermedades gastrointestinales. El objetivo de la terapia en la CU es la disminución de la inflamación, es así que el tratamiento inicial requiere el uso de terapia convencional que incluye fármacos sistémicos (salicilatos y corticoides) e inmunomoduladores (metotrexato, tiopurínicos y calcineurínicos). Cuando no se consigue un control adecuado de la enfermedad con el tratamiento convencional, el siguiente escalón terapéutico lo constituyen los agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF).
- En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con terapia convencional y el anti-TNF infliximab como terapia biológica inicial. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes que fallan al tratamiento con dichos agentes, requiriéndose de alguna opción terapéutica en este escenario.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la evidencia disponible a la fecha (setiembre 2018) respecto a la eficacia y seguridad de adalimumab (ADA) en comparación a la mejor terapia de soporte para el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa que han fallado a terapia convencional y terapia biológica con infliximab. Dado que no se encontró evidencia directa respecto a nuestra pregunta PICO de interés, la búsqueda de literatura se amplió a estudios con ADA en pacientes tratados previamente con un anti-TNF, cuyo grupo de comparación no fue la mejor terapia de soporte, sino el placebo.
- Se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC), un ensayo clínico aleatorizado de fase III (ECA) y un estudio observacional que responden de manera indirecta a la pregunta PICO del presente dictamen.
- Con respecto a las GPC, estas formularon recomendaciones opuestas respecto al uso de otro anti-TNF tras la falla a un anti-TNF inicial. La GPC de la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO, por sus siglas en inglés) recomendó el uso de otro anti-TNF, como adalimumab (ADA), basado en evidencia de baja calidad; mientras que, la GPC de Toronto realizó una recomendación a favor del uso de un biológico con diferente mecanismo de acción ante la falla a un anti-TNF inicial, también basado en evidencia de baja calidad metodológica.
- El ECA de fase III, aleatorizado y doble ciego (ULTRA-2) evaluó la eficacia y seguridad de ADA respecto a placebo en 494 pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa, incluyendo 199 pacientes post anti-TNF (40.3 %, no se especificó el número de usuarios de infliximab) los cuales fueron seguidos por 52 semanas. Asimismo, los pacientes del grupo placebo con una respuesta inadecuada podían cambiar de grupo a partir de la semana 12, recibiendo ADA (cambiando de ECA fase III a estudio de etiqueta abierta). La evaluación de

eficacia se realizó principalmente a través de la remisión clínica, reportándose valores a las 8 semanas, 52 semanas y la sostenibilidad entre ese tiempo; sin embargo, los resultados para la población de pacientes post anti-TNF sólo mostraron diferencias estadísticas marginalmente significativas (valores de p cercanos a 0.05) en la semana 52 de tratamiento (fase de etiqueta abierta). Estos resultados deben ser interpretados considerando las numerosas limitaciones metodológicas identificadas en el estudio, incluyendo el diseño de etiqueta abierta a partir de la semana 12, el alto riesgo de sesgo de selección, el potencial sesgo de confusión y la falta de corrección por las comparaciones múltiples. Dichas limitaciones pueden haber conllevado al reporte de resultados sesgados a favor de ADA, más aún en vista de valores de p marginalmente significativos, que denotan una falta de solidez en los resultados. En este estudio, el desenlace calidad de vida, considerado como clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente, no fue evaluado correctamente, pues no se reportaron los puntajes finales que permitieran estimar la magnitud del efecto de ADA. Con respecto a la seguridad en la población total de pacientes, no existieron diferencias significativas entre ADA y el placebo; sin embargo, en el grupo de ADA se reportó mayor reacción en la zona de infección ($p < 0.001$). Otros desenlaces considerados importantes para fines del presente dictamen no fueron evaluados en el estudio ULTRA-2.

- Por otro lado, los resultados de un estudio de cohorte que evaluó la influencia del uso previo de infliximab en la terapia de mantenimiento en pacientes con CU podrían sugerir que la falla previa a este anti-TNF es un factor predictor de falla a tratamiento con ADA, además de sugerir la predisposición a ser colectomizados. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estas apreciaciones provienen de evidencia de muy baja calidad metodológica.
- De este modo, se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al balance riesgo/beneficio del tratamiento con ADA, puesto que la evidencia científica disponible tiene serias limitaciones que no permiten identificar una ganancia neta con ADA incluso frente a placebo en nuestra población de interés.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de adalimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa, refractaria al tratamiento convencional y al tratamiento biológico con infliximab.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa, refractaria a tratamiento convencional y anti-TNF (infiximab). Así, el Dr. Juan Eloy Paredes Méndez del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico adalimumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Prestacional Almenara

P	Pacientes con pancolitis ulcerativa moderada a severa refractaria al tratamiento con infiximab
I	Uso de adalimumab subcutáneo. Dosificación: 160 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), y 80 mg en la semana 2 como inducción. Luego en el mantenimiento 40 mg cada 2 semanas
C	Carencias de alternativas en el petitorio farmacológico de EsSalud
O	Lograr remisión clínica endoscópica Cicatrización de mucosa Evitar complicaciones: Megacolon tóxico Evitar colectomía Mejorar calidad de vida

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con la médica gastroenteróloga Dra. María Cecilia Cabrera y representantes del equipo evaluador del IETSI. Estas reuniones permitieron la formulación de la pregunta PICO final, con la finalidad de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. Esto permitió que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

P	Pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa moderada a severa
----------	---

	refractaria a infliximab
I	Adalimumab
C	Mejor terapia de soporte
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Calidad de vida 2. Mortalidad 3. Remisión clínica y endoscópica (puntaje de <i>Mayo</i>) 4. Remisión histológica 5. Tasa de recidiva 6. Aparición de neoplasias de colon 7. Tasa de colectomías (cirugías) 8. Tiempo de hospitalización 9. Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

La colitis ulcerativa (CU) es la condición inflamatoria crónica más común de las enfermedades gastrointestinales, y se desarrolla frecuentemente entre los 15 a 25 años y 55 a 65 años (NICE, 2013). Se caracteriza por fases de relapso¹ y remisión² (Dignass et al. 2012).

La severidad de la inflamación en la CU se clasifica como leve, moderada y severa según los criterios de *Truelove and Witts* empleados usualmente en la práctica clínica diaria o según el puntaje de Mayo (*Mayo score*) usado frecuentemente en los ensayos clínicos.

Tabla 1. Clasificación de severidad de enfermedad: *Truelove and Witts*²

Severidad	Características
Leve	4 o menos deposiciones por día, con o sin sangre, sin síntomas de toxicidad sistémica y velocidad de sedimentación globular (VSG) normal.
Moderada	Deposiciones líquidas más frecuentes con sangre (más de 4 por día), anemia leve sin requerir transfusión de sangre y dolor abdominal no severo. También puede presentar signos mínimos de toxicidad sistémica incluyendo fiebre leve.
Severa	Más de 6 deposiciones diarreas con sangre al día, con cólicos severos y evidencia de toxicidad sistémica evidenciada por fiebre

¹ **Relapso:** episodio de presentación de síntomas espontáneamente o después de tratamiento médico en un paciente con CU que se encuentra en remisión clínica. Definición según Consenso según la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO por sus siglas en inglés) según la clasificación de Montreal.

² **Remisión:** resolución completa de síntomas y sanación de la mucosa comprobado por examen endoscópico. Definición según ECCO según la clasificación de Montreal.

	(>37°C), taquicardia (RC >90 latidos/min), anemia (Hg <10.5g/dL) o VSG elevado (>30 mm/hora). También se puede presentar una rápida pérdida de peso.
--	--

Tabla 2. Clasificación de actividad de enfermedad: Mayo score²

Puntuación	0	1	2	3
Frecuencia de deposiciones	Normal	1-2/día más de lo habitual	3-4/día más de lo habitual	>5 más de lo habitual
Hemorragia rectal	Ninguna	Algunos trazos de sangre	Sangre evidente en la mayoría	Sólo sangre
Hallazgos sigmoidoscópicos (mucosa)	Normal	Eritema, leve friabilidad	Eritema marcado, friabilidad evidente	Hemorragia espontánea
Evaluación global del médico	Normal	Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad grave

Comúnmente, el curso clínico es crónico intermitente, presentándose en aproximadamente el 10 % de los casos como fase aguda fulminante. Durante las fases intermitentes, los pacientes pueden estar libres de síntomas, mientras que durante las fases agudas los síntomas incluyen hemorragias rectales, tenesmo, dolor y calambres, episodios de mucosa y diarreas leves. La forma severa de la enfermedad presenta síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal severo, anemia y desnutrición (Karagozian & Burakoff, 2007).

El objetivo de la terapia en esta patología es la disminución de la inflamación. Dentro de las terapias convencionales se encuentran los siguientes fármacos:

- **Fármacos sistémicos:**
 - Salicilatos: sulfasalazina, mesalazina.
 - Corticoides orales:
 - Sistémicos: hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, deflazacort, betametasona y dexametasona.
 - Acción tópica: beclometasona dipropionato (BDP) y budesonida.
 - Fármacos inmunomoduladores (inmunosupresores):
 - Tiopurínicos: azatioprina, mercaptopurina y tioguanina.
 - Metotrexato
 - Calcineurínicos: ciclosporina y tacrolimus.

Cuando no se consigue un control adecuado de la enfermedad con el tratamiento convencional, el siguiente escalón terapéutico lo constituyen los agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), propuestos para el

tratamiento de inducción y mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerativa. En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con terapia convencional y el anti-TNF infliximab como terapia biológica inicial. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes que fallan al tratamiento con dichos agentes, requiriéndose de alguna opción terapéutica en este escenario.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de adalimumab en comparación al placebo para el tratamiento de pacientes con CU que han fallado a terapia convencional y terapia biológica con anti-TNF (infliximab).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ADALIMUMAB

Adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), una de las principales citoquinas pro-inflamatorias utilizadas por el sistema inmune, bloqueando su efecto. A su vez modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 con una CI_{50} de 0,1 – 0,2 nM).

En Perú, ADA se encuentra disponible bajo el nombre comercial de Humira, comercializado por Abbvie SAS, en la presentación de solución para inyectable 40 mg/0.8mL con registro sanitario N° BE00957 disponible hasta el 2019. (DIGEMID, 2018a).

ADA está aprobado por la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) (U.S. Food and Drug Administration, s. f.) y por la agencia europea de medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA) (European Medicines Agency, s. f.) para el tratamiento de CU moderada o severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada a terapia convencional que incluye corticoides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA) o en quienes son intolerantes o tienen contraindicación a los tratamientos descritos. La dosis de inducción recomendada para pacientes adultos con CU de moderada a grave es de 160 mg en la semana 0 (dosis que puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2 a 8 semanas de tratamiento (EMA, 2018).

En la tabla 3 se muestran los costos anuales (52 semanas) con ADA, tomando como referencia las dosis indicadas en las etiquetas aprobadas por la EMA.

Tabla 3. Costo anual del tratamiento con adalimumab por paciente

DCI	Especificación técnica	Costo x unidad (con IGV)	Régimen de dosis	Costo/anual
Adalimumab (Humira)	40 mg/0.8mL (Solución inyectable)	S/ 2,109.23	Dosis de inducción: 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2. Dosis de mantenimiento : 40 mg cada dos semanas.	Asumimos que el paciente ha tenido respuesta tras 8 semanas: - Dosis de inducción: Semana 0: S/ 8,436.92 Semana 2: S/ 4,218.46 - Dosis de mantenimiento: S/ 52,730.75 Costo total aprox.: S/ 65,386.13

Fuente de información: Sistema Informático SAP- ESSALUD (acceso Abril del 2018).

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de ADA en el tratamiento de pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa, refractaria a tratamiento convencional y anti-TNF (infiximab). La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como:

- Food and Drug Administration (FDA)
- European Medicines Agency (EMA)
- Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica descritas a continuación:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Scottish Medicines Consortium (SMC)
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

Posteriormente, se revisó la “*National Library of Medicine*” a través de PubMed, así como las bases de datos de TRIP y de Cochrane empleando los términos de búsqueda mostrados en la siguiente subsección y los filtros correspondientes a GPC, MA, RS, ECA y observacionales en línea con los criterios de elegibilidad.

Finalmente, se consultaron las páginas de sociedades especializadas en gastroenterología sobre todo aquellas dedicadas al diagnóstico y tratamiento de colitis ulcerativa:

- Sociedad Peruana de Gastroenterología
- American College of Gastroenterology (ACG)
- United European Gastroenterology (UEG)
- Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU)

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda amplia de información para poder responder la pregunta PICO y teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad, se emplearon los siguientes términos MeSH³, lenguaje libre, con y sin filtros específicos (tipo de estudios y no mayor de 5 años de antigüedad) en cada buscador. Las estrategias de búsquedas junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográficos son descritas en el Anexo N.º 01.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

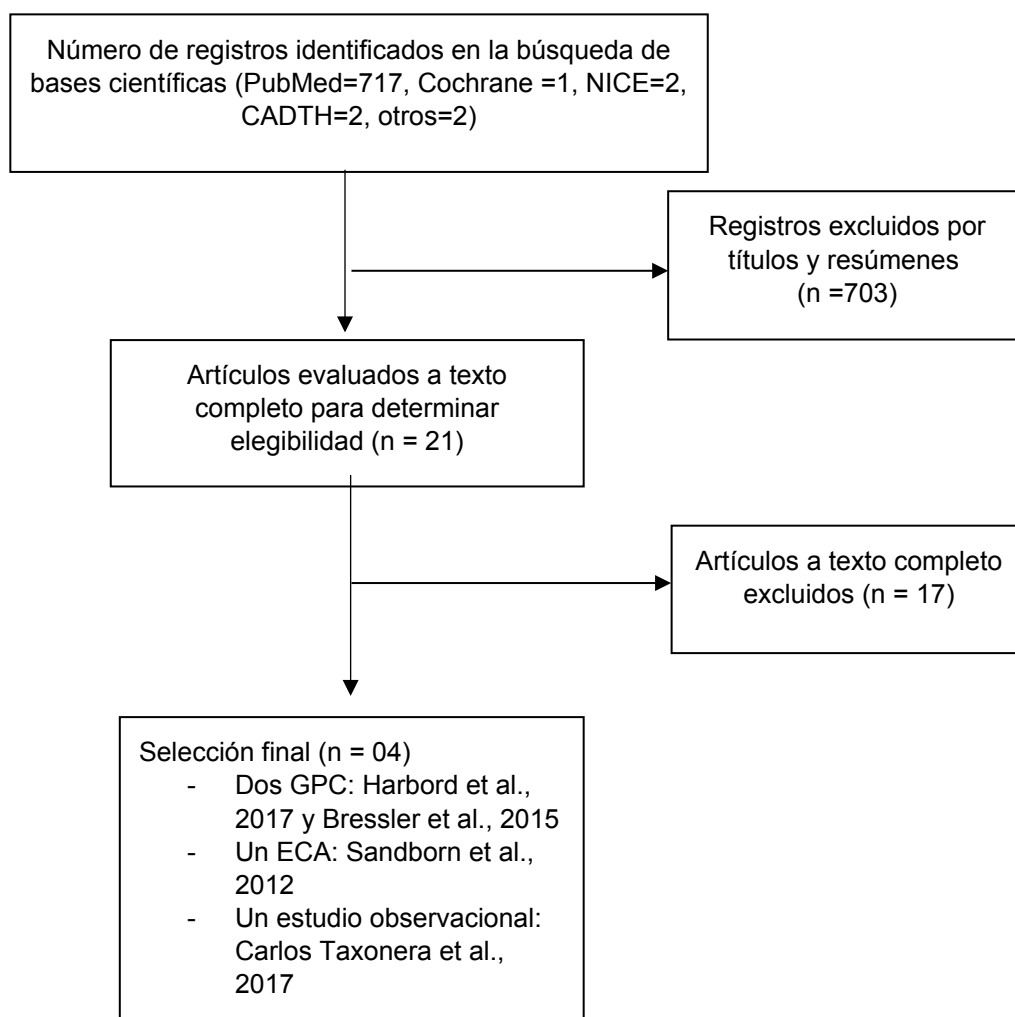
En la selección de los estudios se priorizaron los metaanálisis (MA), revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de prácticas clínicas (GPC), y de acuerdo con la pregunta PICO. Dado que no se encontró evidencia directa respecto a nuestra pregunta PICO de interés, la búsqueda de literatura se amplió a estudios con ADA en pacientes tratados previamente con un anti-TNF (sin especificar cuál), cuyo grupo de comparación no fue la mejor terapia de soporte, sino el placebo.

Además, se decidió incluir estudios observacionales a partir de las RS identificadas a fin de evaluar los desenlaces de interés del presente dictamen. Sin embargo, considerando la gran cantidad de estudios observacionales se decidió incluir solo aquellos publicados con fecha posterior al 2010, realizados en al menos 50 pacientes tratados previamente con infliximab.

³ Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ADA en pacientes con colitis ulcerativa refractaria a tratamiento convencional y terapia biológica con infliximab. A continuación, se menciona la evidencia identificada en relación con la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Además, se mencionan los motivos de no inclusión de la evidencia que no fue considerada en la subsección de descripción y evaluación del presente documento.

Guía de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) Guideline/Consensus Paper. Third European Evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management* (Harbord et al., 2017).
- *Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus* (Bressler et al., 2015).

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU* (Gomollón, García-López, Sicilia, Gisbert, & Hinojosa, 2013).
Esta GPC fue excluida porque ninguna recomendación formulada responde a la pregunta PICO de interés.
- *French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis* (Peyrin-Biroulet et al., 2016).
Esta GPC fue excluida por no brindar recomendaciones graduadas con calidad de evidencia.
- *National Institute for Health and Care Excellence – NICE (2013). Ulcerative Colitis: management (CG166)* (Stenke & Hussey, 2014).
Esta guía fue excluida por no brindar recomendaciones en nuestra población de interés, esto es, pacientes tratados previamente con un anti-TNF.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (TA 329)* (NICE, 2015).
Fue excluida por no evaluar el uso de ADA en nuestra población de interés.
- *CADTH Canadian Drug Expert Review Committee Final Recommendation. Adalimumab (Humira® - AbbVie)* (CADTH, 2016).
Fue excluida por no evaluar el uso de ADA en nuestra población de interés.
- *Adalimumab (Humira®)* (SMC, 2012).
Fue excluida por no evaluar el uso de ADA en nuestra población de interés.

Revisiones sistemáticas y metaanálisis (RS y MA)

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed (Gisbert et al., 2015).*

Esta RS fue excluida debido a que sólo fue utilizada como fuente de estudios primarios para fines del presente dictamen.

El objetivo de esta RS fue investigar la eficacia y seguridad del uso de un segundo anti-TNF luego de la falla o intolerancia a un primer anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Los estudios incluidos fueron estudios prospectivos o retrospectivos principalmente observacionales que evaluaron la eficacia de infliximab, ADA y certolizumab-pegol como un segundo anti-TNF en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa. Se incluyeron 46 estudios identificados hasta octubre del 2014, siendo ocho los que evaluaron el uso de ADA como segundo anti-TNF usado tras la falla a infliximab en pacientes con CU (Afif et al., 2009; Armuzzi et al., 2013; Baert et al., 2014; Garcia-Bosch et al., 2013; Oussalah et al., 2008; Peyrin-Biroulet, Laclotte, Roblin, & Bigard, 2007; Sandborn et al., 2012; C. Taxonera et al., 2011). El único ECA incluido que responde a nuestra pregunta PICO fue el estudio ULTRA-2 (Sandborn et al., 2012), el cual fue evaluado en la sección de ECA del presente dictamen. Los estudios observacionales de esta RS también fueron considerados en el presente dictamen siempre y cuando hayan sido publicados con fecha posterior al año 2010 y respondan al menos de manera indirecta a nuestra pregunta PICO de interés (ver estudios incluidos y excluidos en la sección de estudios observacionales).

Asimismo, las siguientes publicaciones fueron excluidas por no analizar el uso de ADA en nuestra población de interés:

- Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (Vickers et al., 2016).
- Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model (Archer et al., 2016).
- The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life (LeBlanc, Mosli, Parker, & MacDonald, 2015).
- Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalizations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials (Lopez et al., 2015).

- Safety profile of biologic drugs in the therapy of ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis (Mocko, Kawalec, & Pilc, 2016).

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis*. ULTRA 2 (Sandborn et al., 2012).

Se verificó la existencia de otros ECA publicados después de la fecha de última búsqueda de la RS de Gisbert et al., sin embargo, no se identificaron estudios adicionales.

Estudios observacionales (EO)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Adalimumab Maintenance Treatment in Ulcerative Colitis: Outcomes by Prior Anti-TNF Use and Efficacy of Dose Escalation (Carlos Taxonera et al., 2017).

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Los siguientes estudios fueron excluidos dado su diseño de serie de casos con pequeño tamaño de muestra (<50 pacientes tratados previamente con infliximab):

- *Adalimumab for ulcerative colitis: results of a Brazilian multicenter observational study* (Zacharias et al., 2017).
- *Efficacy and safety of adalimumab in ulcerative colitis refractory to conventional therapy in routine clinical practice* (Balint et al., 2016).
- *Clinical outcome of adalimumab therapy in patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab: a Danish single-center cohort study* (Christensen, Steenholdt, & Brynskov, 2015).
- *Observational study on the efficacy of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome* (Garcia-Bosch et al., 2013).
- *Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab* (C. Taxonera et al., 2011).

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

ECCO Guideline/Consensus Paper. Third European Evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management.(Harbord et al., 2017)

Esta es una GPC cuyas recomendaciones se dan en base a un consenso de médicos especialistas de diferentes organizaciones que forman parte de la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO). Si bien hacen una revisión de evidencia, en la metodología de elaboración de la GPC no se mencionan los criterios considerados para emitir una recomendación. Por otro lado, indican que la decisión que tome el médico tratante es responsabilidad propia del médico y no de las recomendaciones que da ECCO.

Con respecto a la información de relevancia para nuestra pregunta PICO, se menciona que los pacientes con CU moderada que fallan al tratamiento con anti-TNF pueden ser tratados con un anti-TNF diferente (EL-4; basado en series de casos, estudios de cohortes o casos y controles de baja calidad metodológica). Sin embargo, se deja en claro que la información sobre el uso de un segundo anti-TNF después de la falla a un anti-TNF inicial es limitada. Esta recomendación se basó en un ECA de fase III controlado por placebo (estudio ULTRA-2) y una revisión sistemática con meta-análisis, que evaluaron los efectos de ADA en poblaciones que incluían pacientes que habían fallado al tratamiento con anti-TNF. El estudio ULTRA-2 fue evaluado al detalle en la sección de ECA del presente dictamen, mientras que la revisión sistemática de Gisbert et al. fue utilizada como fuente de estudios primarios según los criterios de elegibilidad.

La guía menciona que en el estudio ULTRA-2, el desenlace remisión clínica no difirió entre ADA y el placebo en la semana 8 (fase ciega) para la población con fallo previo a anti-TNF. Asimismo, se describe que si bien la remisión clínica fue estadísticamente significativa en la semana 52 para esta población (fase de etiqueta abierta; 10.2 % en ADA vs 3.0 % con placebo, $p=0.039$), la diferencia con el placebo, fue más pequeña en el grupo con fallo previo a anti-TNF que en el grupo que no había sido tratado previamente con anti-TNF. También se menciona que en el estudio no se observaron diferencias entre ADA y el placebo en la remisión libre de corticosteroides en la semana 52 en los pacientes que recibían corticosteroides en la línea basal. En cuanto a la revisión sistemática con meta-análisis de Gisbert et al., se refiere que esta buscó evaluar la tasa de éxito clínico del uso de un segundo anti-TNF después del fracaso a un anti-TNF inicial. La revisión incluyó ocho estudios de CU, todos ellos en pacientes con cambio terapéutico de infliximab a ADA. Los resultados mostraron tasas de respuesta que oscilaron entre 23 % y 92 %, mientras que las tasas de remisión variaron entre 0 y 50 %. Sin embargo, dada la gran heterogeneidad en los diseños del estudio, los elaboradores de la guía mencionaron que no fue posible estimar la eficacia de ADA a través de un meta-análisis.

Así, esta guía clínica recomienda el uso de un segundo anti-TNF, como ADA, tras la falla a un anti-TNF inicial, basado en un bajo nivel de evidencia.

Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus (Bressler et al., 2015)

La realización de esta GPC se realizó a través de múltiples reuniones de consenso con 23 participantes. Se realizó una RS de la evidencia encontrada y se formularon recomendaciones las cuales fueron graduadas usando la metodología GRADE. La fuerza de cada recomendación fue elaborada por consenso y estuvo compuesta por 4 componentes: balance riesgo/beneficio, preferencia del pacientes, costos y calidad de la evidencia.

En referencia a la población de pacientes tratados previamente con anti-TNF, se elaboraron las siguientes recomendaciones:

- En pacientes con falla primaria a la terapia con anti-TNF, se recomienda rotar a vedolizumab antes de rotar a otro anti-TNF para inducir la remisión completa libre de corticoide. GRADE: fuertemente recomendado y evidencia de muy baja calidad.
- En pacientes con CU activa moderada o severa que han fallado a corticoides, tiopurinas, o anti-TNF se recomienda vedolizumab a fin de inducir la remisión completa libre de corticoide. GRADE: fuertemente recomendado y evidencia de moderada calidad.

Al respecto, se menciona que en pacientes con falla a un anti-TNF a pesar de la intensificación de la dosis, ningún estudio ha comparado directamente el cambio a vedolizumab versus el cambio a otro anti-TNF alternativo. También se informa que los datos procedentes de estudios observacionales sugieren que el cambio a otro anti-TNF podría ser más efectivo en pacientes con falla secundaria que desarrollan anticuerpos contra esas moléculas y menos efectivos en pacientes con falla primaria. Los estudios citados se excluyeron de la presente evaluación porque no cumplían con los criterios de elegibilidad.

Dentro de las limitaciones metodológicas de esta guía se destacan las siguientes: i) si bien se brindaron recomendaciones para la población de interés de este dictamen, las mismas estuvieron basadas en evidencia de muy baja calidad según lo descrito en la misma GPC; ii) en la sección de metodología de realización de esta GPC no se describió el valor que se dio a cada componente evaluado ni su relación con la fuerza de las recomendaciones.

De este modo, esta guía clínica no recomienda el uso de ADA en pacientes con falla al uso de un anti-TNF inicial, como infliximab, sino que recomienda el uso de otra alternativa terapéutica con diferente mecanismo de acción, opción que no es el motivo de la evaluación del presente dictamen.

ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. ULTRA-2 (Sandborn et al., 2012)

Es un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado que evaluó la eficacia de ADA en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica de 494 pacientes con CU activa moderada a severa que recibieron de manera concomitante terapia con corticoides o inmunosupresores. Se estratificó a los pacientes en quienes recibieron terapia previa con infliximab u otro anti-TNF, siendo a su vez aleatorizados a recibir esquema de tratamiento de ADA (160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y posteriormente 40 mg a partir de la semana 4 cada dos semanas) versus placebo. Ellos fueron seguidos por 52 semanas. Los pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada en el grupo placebo podían cambiar a recibir ADA 40 mg desde la semana 12 (etiqueta abierta). Por otro lado, los pacientes con respuesta inadecuada en dos visitas seguidas durante la fase abierta, fueron autorizados a tener un escalamiento de dosis, usando ADA 40 mg cada semana.

Los pacientes elegibles fueron adultos con CU activa moderada a severa por al menos 3 meses con puntaje *Mayo* de 6 a 12 puntos (puntaje de endoscopia de al menos 2) a pesar de haber recibido tratamiento con corticoides y/o AZA o 6-MP.

Para la evaluación de eficacia se consideró como desenlace primario la evaluación de la remisión clínica (definida por un puntaje de Mayo ≤ 2 puntos), mientras que como desenlaces secundarios se evaluó la respuesta clínica (disminución desde el inicio en la puntuación total de *Mayo* en al menos 3 puntos y al menos 30 % con una disminución asociada en la evaluación de sangrado rectal de al menos 1 punto o una subnotación de sangrado rectal absoluto de 0 a 1), calidad de vida evaluado por un cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) y curación de mucosa definido como una puntuación mínima en la endoscopia de 0 o 1. La evaluación de eficacia se realizó en las semanas 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 32, 38, 44 y 52 (o en la culminación anticipada). La respuesta clínica, la remisión clínica y la curación de la mucosa se evaluaron en las semanas 8, 32 y 52 (o en la culminación anticipada), mientras que la calidad de vida se evaluó en las semanas 0, 4, 8, 20, 32 y 52 (culminación anticipada). Los pacientes que lograron la remisión clínica o la respuesta clínica en las semanas 8 y también en la semana 52 se consideraron que lograron una remisión clínica o respuesta clínica sostenida respectivamente. La evaluación de seguridad se realizó en cada visita clínica desde la semana 0 hasta la semana 52.

Resultados en pacientes post anti-TNF

De los 494 pacientes enrolados (248 asignados a ADA y 246 asignados a placebo), 199 (40.3 %) recibieron algún anti-TNF (no se especifica el número de pacientes que recibieron infliximab). De los pacientes con terapia anti-TNF previa, 98 (98/248, 39.1 %) fueron asignados a recibir de manera aleatoria ADA y 101 (101/246, 41.1 %) fueron asignados a recibir placebo. A continuación, se describen los resultados en el subgrupo de pacientes tratados previamente con anti-TNF.

Calidad de vida

Respecto a este desenlace se reportó que en la semana 8 el 42.9 % (42/98) del grupo ADA respondió el cuestionario IBDQ, mientras que en el grupo placebo el 36.6 % (37/101). En la semana 52 se reportó que el 17.3 % (17/98) del grupo ADA respondió el cuestionario, comparado con el 8.9 % (9/101) del grupo placebo. No se reportaron los resultados obtenidos mediante el cuestionario al final del estudio.

Mortalidad

No se reportaron resultados de mortalidad en el estudio.

Remisión clínica

Fase ciega: De los pacientes que recibieron ADA el 9.2 % (9/98) logró remisión clínica en la semana 8 comparado con el 6.9 % (7/101) de pacientes del grupo placebo, $p=0.559$, no existiendo diferencia estadísticamente significativa.

Fase abierta: En la semana 52 se logró una remisión clínica en el 10.2 % (10/98) que recibieron ADA y en el 3 % (3/101) de quienes recibieron placebo, $p=0.039$.

Los pacientes que lograron una remisión clínica sostenida entre la semana 8 y la semana 52 fueron 5/98 (5.1 %) del grupo ADA y 1/101 (1 %) del grupo placebo, $p=0.115$, no existiendo una diferencia estadísticamente significativa.

Respuesta clínica

Fase ciega: En la semana 8 se reportó respuesta clínica en 36/98 (36.7 %) pacientes que recibieron ADA, mientras que en el grupo placebo se reportó en 29/101 (28.7 %), $p=0.228$, no existiendo diferencia estadísticamente significativa.

Fase abierta: En la semana 52 se reportó respuesta clínica en 20/98 (20.4%) del grupo ADA y en 10/101 (9.9 %) del grupo placebo, $p=0.038$.

Asimismo, se reportó que la respuesta clínica sostenida entre la semana 8 y 52 fue de 15/98 (15.3 %) en quienes recibieron ADA, comparado con 6/101 (5.9 %) en quienes recibieron placebo, $p=0.032$.

Curación de mucosa (o remisión histológica a fines de nuestra pregunta PICO)

Fase ciega: En la semana 8 se evidenció curación de la mucosa en 28/98 (28.6 %) pacientes que recibieron ADA comparado con 27/101 (26.7 %) del grupo placebo, $p=0.772$, no existiendo diferencia estadísticamente significativa.

Fase abierta: En la semana 52 se evidenció en 15/98 (15.3 %) en quienes recibieron ADA comparado con 10/101 (9.9 %) en el grupo placebo, $p=0.250$. Es decir, no se evidenció diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La curación de mucosa sostenida entre semana 8 y 52 se reportó en 10/101 (10.2 %) del grupo ADA comparado con 6/101 (5.9 %) del grupo placebo, $p=0.269$, no existiendo diferencia estadísticamente significativa.

Tasa de recidiva, Aparición de neoplasias de colon, Tasa de colectomías y Tiempo de hospitalización.

Estos desenlaces clínicos, los cuales fueron considerados en la pregunta PICO del presente dictamen, no fueron evaluados en este estudio.

Seguridad: eventos adversos (EA)

Los resultados de EA no fueron reportados por subgrupos. En la población total de pacientes del estudio, hubo mayor incidencia de EA durante el tratamiento en el grupo placebo (846.1 eventos/100 pacientes – años) comparado al grupo ADA (743.3 eventos/100 pacientes – años). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (en la tabla de resultados solo se reportó valores p significativos y éste no fue reportado). Estos eventos fueron clasificados como leves o moderados respecto a severidad y como no relacionados a la droga del estudio según el criterio del investigador. Por otro lado, se indica que en el grupo ADA se reportó mayor reacción en la zona de inyección, esto es, 58 eventos (39.7 eventos/100 pacientes – años), comparado con el grupo placebo en el que se reportaron 17 eventos (14.2 eventos/100 pacientes – años), diferencia que fue estadísticamente significativa ($p<0.001$).

Análisis crítico de este estudio

El estudio ULTRA-2 es el único ECA identificado que incluye pacientes tratados previamente con un anti-TNF. Sin embargo, este ECA tiene múltiples limitaciones, una de las cuáles es que se desconoce cuántos usaron infliximab como anti-TNF de primera línea lo cual no permite extrapolar los resultados a nuestra población de estudio, pero sirve como una aproximación por representar una población con característica semejantes a la nuestra. Entre otras limitaciones se debe considerar que este estudio permitió que los pacientes del grupo placebo con una respuesta inadecuada recibieran ADA a partir de la semana 12, y que los pacientes con respuesta inadecuada a ADA después de dos visitas durante la fase abierta aumentaran su dosis. Estos dos puntos alteran el diseño del estudio ya que termina siendo un estudio de fase abierta, en el cual no hay homogeneidad entre las dosis de los pacientes, alterando con ello la validez interna del propio estudio.

Por otro lado, cabe señalar que los resultados del estudio ULTRA-2 no permitieron obtener información con respecto a la calidad de vida, a pesar de que este desenlace fue considerado como el de mayor relevancia para el paciente, según el equipo técnico del IETSI y los especialistas que forman parte del presente dictamen.

Respecto al análisis de la remisión clínica, se evidenció un resultado marginalmente significativo a favor del grupo ADA a las 52 semanas ($p=0.039$), sin embargo, se debe considerar que este análisis es por subgrupo con múltiples comparaciones lo cual aumenta la probabilidad de cometer errores de tipo I, es decir, de encontrar asociaciones estadísticamente significativas a un alfa (α) de 0.05, cuando en realidad no son ciertas. Por otro lado, los resultados mostraron que en pacientes que lograron remisión clínica en la semana 8 no llegaron a mantener esa remisión en la semana 52 ($p=0.115$), lo que sugiere que no existe un beneficio clínico con ADA. Además, se debe considerar la alteración del diseño de doble ciego a etiqueta abierta y el incremento en el riesgo de sesgos que trae consigo.

iii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Adalimumab Maintenance Treatment in Ulcerative Colitis: Outcomes by Prior Anti-TNF Use and Efficacy of Dose Escalation. (Carlos Taxonera et al., 2017)

Este estudio de cohorte retrospectiva (mediana de seguimiento: 23 meses) evaluó la influencia del uso previo de anti-TNF en la terapia de mantenimiento de pacientes con CU con ADA. Se incluyó 184 pacientes con CU: 116 (63 %) tratados previamente con infliximab y 68 no tratados previamente con un anti-TNF. De los 116 pacientes tratados previamente con infliximab, el 47 % (55) resultó en falla terapéutica con ADA durante el seguimiento, mientras que en aquellos que no usaron anti-TNF, el 21 % (14) tuvo falla ($p<0.001$). Asimismo, el 17 % (20) y el 3 % (2) fueron colectomizados, respectivamente ($p=0.004$).

Los resultados de este estudio, si bien es de baja calidad, podrían sugerir que el haber fallado a infliximab previamente es un factor predictor de falla a tratamiento con ADA, además de sugerir la predisposición a ser colectomizados, esto al haber diferencia estadísticamente significativa para ambos desenlaces.

Sin embargo, se debe considerar que, dado su diseño observacional, que no permite establecer una relación de causa-efecto, se requieren ECA futuros con diseños metodológicos adecuados para corroborar las hipótesis antes mencionadas.

V. DISCUSIÓN

La colitis ulcerativa (CU) es la condición inflamatoria crónica más común de las enfermedades gastrointestinales. La severidad de esta inflamación se clasifica como leve, moderada y severa según el puntaje de Mayo (*Mayo score*) usado frecuentemente en los ensayos clínicos.

En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con fármacos sistémicos (salicilatos y corticoides) y fármacos inmunomoduladores (metotrexato, tiopurínicos y calcineurínicos) como terapia convencional de la CU. Adicionalmente el IETSI aprobó el anti-TNF infliximab como terapia biológica inicial en pacientes que no responden al tratamiento con la terapia convencional. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes que fallan al tratamiento con dichos agentes, requiriéndose de alguna opción terapéutica en este escenario. En ese sentido, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la evidencia científica respecto a la eficacia y seguridad de ADA en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa refractaria a tratamiento convencional y terapia biológica con infliximab.

Así, mediante una búsqueda sistemática de evidencia científica publicada hasta setiembre del 2018 se identificaron dos GPC, un ECA y un estudio observacional que responden de manera indirecta a la pregunta PICO de interés.

Con respecto a las GPC, estas formularon recomendaciones opuestas respecto al uso de otro anti-TNF tras la falla a un anti-TNF inicial. La GPC de la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO, por sus siglas en inglés) recomendó el uso de otro anti-TNF, como ADA; mientras que, la GPC de Toronto realizó una recomendación a favor del uso de un biológico con diferente mecanismo de acción ante la falla a un anti-TNF inicial. Sin embargo, ambas recomendaciones se basaron en evidencia de muy baja calidad metodológica. Como limitantes se debe considerar que ambas GPC no cumplen los estándares de calidad metodológica AGREE para la realización de GPC, principalmente porque los criterios para seleccionar la evidencia no están descritos con claridad y/o los métodos utilizados para formular las recomendaciones son confusas. Esto hace que el rigor en la elaboración de la GPC debilite la calidad de las GPC.

No se incluyeron RS en el cuerpo de evidencia, ya que la única RS identificada que parecía responder la pregunta PICO de interés no logró realizar un análisis específico para nuestra población de interés por la heterogeneidad entre los estudios que evaluaron CU. Sin embargo, esta RS fue utilizada como fuente de estudios primarios.

El único ECA identificado (ULTRA-2) incluyó pacientes con CU que no respondieron a la terapia convencional y utilizaron terapia biológica con anti-TNF, no especificándose el número de pacientes que fallaron a infliximab. Este estudio reportó remisión clínica con valores marginalmente significativos a favor del grupo ADA ($p=0.039$) a las 52

semanas de tratamiento (fase de etiqueta abierta); además no se demostró que esta remisión clínica pueda ser sostenida entre las semanas 8 y 52 ($p=0.115$). Respecto a la respuesta clínica, también se reportaron resultados marginalmente significativos a favor de ADA a las 52 semanas ($p=0.038$), con una sostenibilidad también marginalmente significativa entre las semanas 8 y 52 ($p=0.032$). Además, la calidad de vida no fue evaluada de manera adecuada, solo se reportó que el porcentaje de pacientes de ADA respondieron el cuestionario IBDQ en mayor proporción que los del grupo placebo, pero esto no se tradujo en un beneficio clínico con ADA. La evaluación de la curación de la mucosa y los EA no demostró diferencias entre el grupo ADA y placebo. Otros desenlaces de interés en nuestra pregunta PICO como mortalidad, remisión histológica, tasa de recidiva, aparición de neoplasias de colon, tasa de colectomías y tiempo de hospitalización no fueron evaluados en este estudio.

La información del estudio ULTRA-2 fue lo más aproximado que se obtuvo para responder a la población de la pregunta PICO del presente dictamen (pacientes que fallaron a infliximab). Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados considerando las numerosas limitaciones metodológicas identificadas en el estudio, incluyendo el cambio a diseño de etiqueta abierta, el alto riesgo de sesgo de selección, el potencial sesgo de confusión y la falta de corrección por las comparaciones múltiples. Dichas limitaciones pueden haber conllevado al reporte de resultados sesgados a favor de ADA, más aún en vista de valores de p marginalmente significativos, que denotan una falta de solidez en los resultados. Por otro lado, se debe considerar que en este estudio los pacientes del grupo placebo con una respuesta inadecuada en la semana 12 podían cambiar de grupo recibiendo ADA, alterando el diseño del estudio (de fase III a un estudio de etiqueta abierta). Además, los pacientes que tras dos visitas durante la fase abierta no respondían al tratamiento con ADA podían aumentar la dosis de ADA, por lo que no existió homogeneidad entre las dosis del medicamento, alterando con ello la validez interna del propio estudio.

Por otro lado, los resultados del estudio observacional incluido y descrito en el presente dictamen podrían sugerir que la falla previa a un anti-TNF es predictor de falla al tratamiento con ADA, además de sugerir la predisposición a ser colectomizados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, dado su diseño observacional, los hallazgos reportados en este estudio no deben ser considerados concluyentes, sino que deben permitir que se generen hipótesis a ser evaluadas en futuros ECA realizados en poblaciones similares.

De este modo, se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al balance riesgo/beneficio del tratamiento con ADA, puesto que la evidencia científica disponible tiene serias limitaciones que no permiten identificar una ganancia neta con ADA incluso frente a placebo en pacientes con CU que han fallado un anti-TNF (infliximab).

VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de ADA en comparación a la mejor terapia de soporte para el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa que han fallado a terapia convencional y terapia biológica con infliximab. Dado que no se encontró evidencia directa respecto a nuestra pregunta PICO de interés, la búsqueda de literatura se amplió a estudios con ADA en pacientes tratados previamente con un anti-TNF, cuyo grupo de comparación no fue la mejor terapia de soporte, sino el placebo.
- Se identificaron dos GPC, un ECA de fase III y un estudio observacional que responden de manera indirecta a la pregunta PICO del presente dictamen.
- Con respecto a las GPC, estas formularon recomendaciones opuestas respecto al uso de otro anti-TNF tras la falla a un anti-TNF inicial. La GPC de la ECCO recomendó el uso de otro anti-TNF, como ADA, basado en evidencia de baja calidad; mientras que, la GPC de Toronto recomendó el uso de un biológico con diferente mecanismo de acción ante la falla a un anti-TNF inicial, también basado en evidencia de baja calidad metodológica.
- El ECA de fase III, aleatorizado y doble ciego (ULTRA-2) evaluó la eficacia y seguridad de ADA respecto a placebo en 494 pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa, incluyendo 199 pacientes post anti-TNF los cuales fueron seguidos por 52 semanas. En la población con fallo previo a un anti-TNF, el desenlace remisión clínica no difirió entre ADA y el placebo en la semana 8 (fase ciega) pero sí en la semana 52 (fase de etiqueta abierta; 10.2% en ADA vs 3.0% con placebo, $p=0.039$). Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados considerando las numerosas limitaciones metodológicas identificadas en el estudio, incluyendo el diseño de etiqueta abierta a partir de la semana 12, el alto riesgo de sesgo de selección, el potencial sesgo de confusión y la falta de corrección por las comparaciones múltiples. Con respecto a la seguridad en la población total de pacientes, no existieron diferencias significativas entre ADA y el placebo; sin embargo, en el grupo de ADA se reportó mayor reacción en la zona de infección ($p<0.001$). Otros desenlaces considerados importantes para fines del presente dictamen no fueron evaluados en el estudio ULTRA-2.
- Por otro lado, los resultados de un estudio de cohorte que evaluó la influencia del uso previo de infliximab en la terapia de mantenimiento en pacientes con CU podrían sugerir que la falla previa a este anti-TNF es un factor predictor de falla a tratamiento con ADA, además de sugerir la predisposición a ser colectomizados. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estas apreciaciones provienen de evidencia de muy baja calidad metodológica.

- De este modo, se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al balance riesgo/beneficio del tratamiento con ADA, puesto que la evidencia científica disponible tiene serias limitaciones que no permiten identificar una ganancia neta con ADA incluso frente a placebo en nuestra población de interés.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de adalimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa, refractaria al tratamiento convencional y al tratamiento biológico con infliximab.

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de patología, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afif, W., Leighton, J. A., Hanauer, S. B., Loftus, E. V., Faubion, W. A., Pardi, D. S., ... Cohen, R. D. (2009). Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflammatory bowel diseases*, 15(9), 1302-1307.

Archer, R., Tappenden, P., Ren, S., Martyn-St James, M., Harvey, R., Basarir, H., ... Hoque, S. (2016). Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 20(39), 1-326. <https://doi.org/10.3310/hta20390>

Armuzzi, A., Biancone, L., Daperno, M., Coli, A., Pugliese, D., Annese, V., ... Bossa, F. (2013). Adalimumab in active ulcerative colitis: a "real-life" observational study. *Digestive and Liver Disease*, 45(9), 738-743.

Baert, F., Vande Casteele, N., Tops, S., Noman, M., Van Assche, G., Rutgeerts, P., ... Ferrante, M. (2014). Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 40(11-12), 1324-1332.

Balint, A., Farkas, K., Palatka, K., Lakner, L., Miheller, P., Racz, I., ... Molnar, T. (2016). Efficacy and Safety of Adalimumab in Ulcerative Colitis Refractory to Conventional Therapy in Routine Clinical Practice. *Journal of Crohn's & Colitis*, 10(1), 26-30. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv169>

Bressler, B., Marshall, J. K., Bernstein, C. N., Bitton, A., Jones, J., Leontiadis, G. I., ... Feagan, B. (2015). Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*, 148(5), 1035-1058. e3.

CADTH. (2016, abril). CADTH Canadian Drug Expert Review Committee Final Recommendation. Adalimumab. Recuperado a partir de https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0450_complete_Humira-Apr-19-16_e.pdf

Christensen, K. R., Steenholdt, C., & Brynskov, J. (2015). Clinical outcome of adalimumab therapy in patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab: a Danish single-center cohort study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 50(8), 1018-1024. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1019558>

DIGEMID. (2018a, abril). Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Recuperado 2 de abril de 2018, a partir de <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>

Dignass, A., Eliakim, R., Magro, F., Maaser, C.; Chowers, Y.; Lindsay, J. O; Van Assche, G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Chron's and Colitis*, (2012) 6, 965–990. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>

EMA. (2018, marzo). Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto: Humira (Adalimumab). Recuperado a partir de http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004212/WC500225278.pdf

European Medicines Agency. (s. f.). Find medicines. Recuperado 6 de noviembre de 2017, a partir de http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp

Garcia-Bosch, O., Gisbert, J. P., Canas-Ventura, A., Merino, O., Cabriada, J. L., Garcia-Sanchez, V., ... Panes, J. (2013). Observational study on the efficacy of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome. *Journal of Crohn's & Colitis*, 7(9), 717-722. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.10.004>

Gisbert, J. P., Marin, A. C., McNicholl, A. G., & Chaparro, M. (2015). Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 41(7), 613-623. <https://doi.org/10.1111/apt.13083>

Gomollón, F., García-López, S., Sicilia, B., Gisbert, J. P., & Hinojosa, J. (2013). Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterología y hepatología*, 36(2), 104-114.

Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., Karmiris, K., Katsanos, K., Kopylov, U., ... for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. (2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(7), 769-784. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>

LeBlanc, K., Mosli, M. H., Parker, C. E., & MacDonald, J. K. (2015). The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD008655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008655.pub3>

Lopez, A., Ford, A. C., Colombel, J.-F., Reinisch, W., Sandborn, W. J., & Peyrin-Biroulet, L. (2015). Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 47(5), 356-364. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.01.148>

Mocko, P., Kawalec, P., & Pilc, A. (2016). Safety Profile of Biologic Drugs in the Therapy of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmacotherapy*, 36(8), 870-879. <https://doi.org/10.1002/phar.1785>

NICE. (2015). *Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (TA329)*. NICE London.

Oussalah, A., Laclotte, C., Chevaux, J.-B., Bensenane, M., Babouri, A., Serre, A.-A., ... Peyrin-Biroulet, L. (2008). Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience.

Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 28(8), 966-972.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03811.x>

Peyrin-Biroulet, L., Bouhnik, Y., Roblin, X., Bonnaud, G., Hagège, H., & Hébuterne, X. (2016). French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease*, 48(7), 726-733.

Peyrin-Biroulet, L., Laclotte, C., Roblin, X., & Bigard, M.-A. (2007). Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *World Journal of Gastroenterology*, 13(16), 2328-2332.

Sandborn, W. J., Van Assche, G., Reinisch, W., Colombel, J.-F., D'Haens, G., Wolf, D. C., ... Thakkar, R. B. (2012). Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 142(2), 257-265. e3.

SMC. (2012). *Adalimumab (Humira)*. SMC ID: 800/12. Recuperado a partir de https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1200/adalimumab_humira_non_submission_final_june_2012_for_website.pdf

Stenke, E., & Hussey, S. (2014). Ulcerative colitis: management in adults, children and young people (NICE Clinical Guideline CG166). *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 99(5), 194-197.

Taxonera, C., Estelles, J., Fernandez-Blanco, I., Merino, O., Marin-Jimenez, I., Barreiro-de Acosta, M., ... Mendoza, J. L. (2011). Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33(3), 340-348.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04531.x>

Taxonera, Carlos, Iglesias, E., Munoz, F., Calvo, M., Barreiro-de Acosta, M., Busquets, D., ... Fernandez-Blanco, I. (2017). Adalimumab Maintenance Treatment in Ulcerative Colitis: Outcomes by Prior Anti-TNF Use and Efficacy of Dose Escalation. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(2), 481-490. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4398-5>

U.S. Food and Drug Administration. (s. f.). FDA approved drug products. Recuperado 6 de noviembre de 2017, a partir de <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

Vickers, A. D., Ainsworth, C., Mody, R., Bergman, A., Ling, C. S., Medjedovic, J., & Smyth, M. (2016). Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *PloS One*, 11(10), e0165435. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165435>

Zacharias, P., Damiao, A. O. M. C., Moraes, A. C., Teixeira, F. V., Ludvig, J. C., Nones, R. B., ... Kotze, P. G. (2017). ADALIMUMAB FOR ULCERATIVE COLITIS: RESULTS OF A BRAZILIAN MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY. *Arquivos de Gastroenterologia*, 54(4), 321-327. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-51>

IX. ANEXOS

A. ANEXO N.º 01: ESTRATEGIA Y TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

BASE DE DATOS	PubMed [www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/]	RESULTADOS
FECHA	[01/06/2018]	
ESTRATEGIA	# 1 Adalimumab[mesh] OR adalimumab[Tiab] OR Humira[Mesh] OR D2E7 antibody[Tiab]	6710
	# 2 Infliximab[Mesh] OR infliximab[Tiab] OR Remicade[Tiab] OR Mab cA2[Tiab] OR Monoclonal Antibody cA2[Tiab]	12893
	# 3 #1 AND #2	3679
	# 4 Colitis, ulcerative[Mesh] OR Colitis ulcerative[tiab] OR idiopathic proctocolitis[Tiab] OR colitis gravis[tiab] OR Inflammatory Bowel Disease[tiab]	59067
	# 5 (#3 AND #4)	717
	# 6 (#3 AND #4) Filters: Clinical Trial, Phase III	14
	# 7 (#3 AND #4) Filters: Meta-Analysis	30
	# 8 (#3 AND #4) Filters: Systematic Reviews	85