



**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.º 029-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ADALIMUMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON UVEÍTIS NO INFECCIOSA Y FALLA AL TRATAMIENTO CONSERVADOR**

**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**

*Agosto, 2018*



## **EQUIPO REDACTOR**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Vladimir Ernesto Santos Sánchez – Sub Gerente (e) - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Iván Roger Bermúdez Maldonado – Médico Oftalmólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

El médico oftalmólogo Iván Roger Bermúdez Maldonado declaró haber recibido financiamiento por concepto de *desarrollo de presentaciones educativas de cualquier tipo* (charla sobre terapia biológica) por parte de la empresa farmacéutica AbbVie. Los demás 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 el tratamiento de pacientes pediátricos con uveítis activa no infecciosa y falla al tratamiento conservador. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 029-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CHQ	Child Health Questionnaire
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DMC	Data Monitoring Committee
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
HR	Hazard ratio
JIA	Juvenile idiopathic arthritis
LFP	Laser flare photometry
RS	Revisión sistemática
SUN	Standardised Uveitis Nomenclature

## CONTENIDO

<b><u>I.</u></b>	<b><u>RESUMEN EJECUTIVO</u></b>	<b>5</b>
<b><u>II.</u></b>	<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b>	<b>8</b>
	<b><u>A.</u></b>	<b>8</b>
	<b><u>ANTECEDENTES</u></b>	
	<b><u>B.</u></b>	<b>9</b>
	<b><u>ASPECTOS GENERALES</u></b>	
	<b><u>C.</u></b>	<b>10</b>
	<b><u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ADALIMUMAB</u></b>	
<b><u>III.</u></b>	<b><u>METODOLOGÍA</u></b>	<b>11</b>
	<b><u>A.</u></b>	<b>11</b>
	<b><u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u></b>	
	<b><u>B.</u></b>	<b>11</b>
	<b><u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u></b>	
	<b><u>C.</u></b>	<b>11</b>
	<b><u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u></b>	
<b><u>IV.</u></b>	<b><u>RESULTADOS</u></b>	<b>12</b>
	<b><u>A.</u></b>	<b>13</b>
	<b><u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u></b>	
	<b><u>B.</u></b>	<b>13</b>
	<b><u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u></b>	
	<b><u>i.</u></b>	<b>13</b>
	<b><u>ESTUDIOS PRIMARIOS</u></b>	
<b><u>V.</u></b>	<b><u>DISCUSIÓN</u></b>	<b>19</b>
<b><u>VI.</u></b>	<b><u>CONCLUSIONES</u></b>	<b>23</b>
<b><u>VII.</u></b>	<b><u>RECOMENDACIONES</u></b>	<b>25</b>
<b><u>VIII.</u></b>	<b><u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b>	<b>26</b>
<b><u>IX.</u></b>	<b><u>ANEXO N.º 1: Condiciones de uso</u></b>	<b>28</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen expone la evidencia en relación a la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de niños con uveítis no infecciosa y falla al tratamiento conservador, según la pregunta PICO planteada. En general, los pacientes son tratados al inicio con corticoides, y si fallan reciben inmunomoduladores, comúnmente, metotrexato.
- Recientemente el IETSI aprobó el uso de adalimumab en el tratamiento de pacientes adultos con uveítis no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores. Su aprobación se basó en un balance favorable de riesgo beneficio (eficacia en términos de reducción de recaídas comparado con placebo y perfil de tolerancia aceptables), en una condición inflamatoria que puede progresar a la ceguera y para la cual ya no existen opciones disponibles (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018).
- La presente evaluación encontró dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que responden a la pregunta PICO de interés para este dictamen preliminar. Así, los estudios ADJUVITE y SYCAMORE proveen información acerca del uso de adalimumab en uveítis no infecciosa en niños. Ambos estudios presentan diferencias metodológicas que limitan la agregación de sus datos; pero, brindan información relevante e importante para el manejo de esta condición crónica en la población pediátrica que pueden conducir a complicaciones oculares importantes y pérdida de la función visual.
- El estudio SYCAMORE fue un estudio doble ciego (n=90) que mostró que la adición de adalimumab al tratamiento con metotrexato reducía el riesgo de falla al tratamiento, en niños con uveítis asociada a artritis juvenil idiopática (JIA, por sus siglas en inglés) y respuesta inadecuada a corticoides y metotrexato. Tras un tiempo promedio de seguimiento de 18 meses, los pacientes del grupo de adalimumab redujeron en un 75 % el riesgo instantáneo de falla comparado con placebo (*hazard ratio*-HR=0.25; IC95 %: 0.12, 0.49; p<0.0001). Esta evidencia se graduó de baja a moderada por basar sus resultados en análisis interino, que expone al estudio a tener mediciones de efecto sobreestimadas, y la exclusión de otros tipos de uveítis no infecciosa. Por otro lado, no se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento en ninguna evaluación de la calidad de vida.
- El estudio ADJUVITE fue un estudio pequeño (n=32), controlado con placebo, que brindó información adicional del efecto de adalimumab en la uveítis no infecciosa pediátrica. Los autores propusieron la medición de la actividad antiinflamatoria de la uveítis por medio de un fotómetro laser (LFP, por sus

siglas en inglés *laser flare photometry*), el cual mide la acumulación de proteínas en la cámara anterior, independiente del número de células. Tras 2 meses de tratamiento, no se observaron diferencias en la proporción de pacientes que lograron reducir en un 30 % la lectura del LFP. Una limitante de este estudio podría ser el pequeño tamaño muestral y el corto tiempo del tratamiento, comparado con mayores tiempos observados, entre 3 y 4 meses, para obtener respuestas de agentes biológicos en la JIA.

- En relación a la seguridad de adalimumab, se observó que su uso está asociado a un riesgo importante de EA serios. Alrededor de la quinta parte de los pacientes sufrieron de un EA serio en ambos estudios, siendo las infecciones las más frecuentemente reportadas en el estudio SYCAMORE. Esta información concuerda con la advertencia que hacen las agencias reguladoras de medicamentos respecto a un mayor riesgo de infecciones serias y malignidad con adalimumab. Aunque en los estudios incluidos no se reportaron casos de malignidad, no existen datos a largo plazo sobre la tolerancia con adalimumab en población pediátrica.
- La uveítis no infecciosa es una inflamación intraocular progresiva que produce pérdida de la función visual hasta la ceguera, con pérdida consecuente de la calidad de vida, lo cual puede tener un impacto negativo significativo en la calidad de vida de los pacientes y aprendizaje. El curso clínico de esta condición se caracteriza por presentar fallas a los tratamientos de manera consecutiva. Así, los pacientes de interés son niños que presentan actividad inflamatoria a pesar de haber usado agentes convencionales como corticoides y metotrexato. Existe evidencia que sugiere que adalimumab más metotrexato retrasa el tiempo hasta la falla al tratamiento, respecto a la monoterapia con metotrexato en niños con uveítis no infecciosa asociada con JIA crónica y respuesta inadecuada a corticoides y metotrexato.
- Existe evidencia de baja a modera calidad de que adalimumab puede frenar la actividad inflamatoria y potencialmente el desarrollo de complicaciones serias como la disminución de la agudeza visual y ceguera en niños, pero existe un importante riesgo de EA serios, que según opinión de los especialistas puede ser manejada. Los resultados de estudios en niños sugieren un efecto antiinflamatorio en la uveítis, efecto que es consistente con los observados en estudios de mayor calidad metodológica en pacientes adultos.
- Además, se trata de una enfermedad progresiva que puede llegar a ser incapacitante con graves repercusiones en una población vulnerable como la pediátrica y para quienes ya no existen opciones disponibles en la institución. Asimismo, existe experiencia de uso del medicamento adalimumab en EsSalud, a partir de los tratamientos de enfermedades reumatológicas refractarias a tratamientos, incluido el de uveítis en adultos. La opinión de los

expertos en la institución está de acuerdo con esta conclusión de uso de adalimumab para la condición en cuestión en la población pediátrica dada su severidad y la ausencia de alternativas terapéuticas luego de la ausencia de respuesta a las terapias existentes, aunque reconocen que se requiere hacer mayor investigación para reducir el grado de incertidumbre acerca del balance neto riesgo beneficio.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI aprueba el uso adalimumab con metotrexato en niños con uveítis no infecciosa anterior y respuesta inadecuada a tratamiento con corticoides y metotrexato, la vigencia del presente dictamen preliminar es de un año. Asimismo, se debe asegurar un sistema de farmacovigilancia intensiva de los pacientes que lleguen a usar adalimumab, según lo establecido en el Anexo N.º 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación del uso de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa y falla al tratamiento conservador. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Hugo Madariaga Charaja, médico reumatólogo del Hospital III Yanahuara de la Red Asistencial Arequipa, 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 Asistencial Arequipa

<b>P</b>	Paciente de 9 años de edad con artritis idiopática juvenil y uveítis anterior como manifestación extra articular que no muestra respuesta a tratamiento convencional
<b>I</b>	Adalimumab
<b>C</b>	No hay comparador
<b>O</b>	DAS 28 Enfermedad ocular controlada

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y la de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

<b>P</b>	Paciente pediátrico con uveítis no infecciosa con falla terapéutica a tratamiento conservador
<b>I</b>	Adalimumab
<b>C</b>	Placebo
<b>O</b>	DAS 28 Eventos adversos Calidad de vida



## **B. ASPECTOS GENERALES**

La uveítis pediátrica no infecciosa es una inflamación del ojo que puede conducir a complicaciones oculares y pérdida de la visión. La uveítis anterior es el tipo más común de uveítis en niños (Sen 2015). Respecto a la etiología la mayoría de casos son idiopáticos o están asociadas a enfermedades sistémicas inflamatorias, la más importante dentro de ellas, la artritis juvenil idiopática (JIA, por sus siglas en inglés). Otras condiciones inflamatorias asociadas, incluyen a la enfermedad de Behcet o sarcoidosis (Angeles-Han 2016).

Se ha reportado que los casos de uveítis pediátrica constituyen entre el 5 y 10 % de todos los casos de uveítis general (Levi-Clarke), aunque la prevalencia y la etiología puede variar entre las regiones geográficas. Por ejemplo, el estudio de Thorne et al., reportó una prevalencia de uveítis pediátrica del 31 por 100,000 pacientes en Estados Unidos. La gran mayoría de los casos de uveítis pediátrica reportadas eran uveítis no infecciosas (275 de 291, 94 %). Según la localización anatómica, la uveítis anterior fue la más frecuente (207 de 275, 75 %), y la uveítis asociada a JIA claramente fue el tipo predominante en esta serie de estos casos pediátricos (203 de 275, 74 %) (Thorne 2016).

Otra revisión realizada en un centro referencial de la India, de casos presentados durante el periodo 1996 - 2015, identificó 369 casos de uveítis en niños  $\leq 16$  años, de los cuales 270 casos eran no infecciosos (73 %). La uveítis anterior fue la más común (158 de 270, 58 %), seguida de la uveítis posterior (102 de 270, 38 %). Según la etiología, la JIA fue la causa más común reportada (n=59 casos, 22 %), aunque no fue tan predominante como en la serie reportada en Estados Unidos (Gautam 2016). En el Perú no existe información publicada disponible que dé cuenta de la prevalencia y distribución de los casos de uveítis pediátrica.

La uveítis no infecciosa conduce a complicaciones oculares que producen daño estructural, algunas veces irreversible, y que conllevan a la pérdida de la función visual y ceguera. Estas complicaciones incluyen cataratas, hipotonía, glaucoma, queratopatías, sinequias, edema macular, edema del disco óptico, membranas neovasculares y desprendimiento de retina (Smith 2009 y Holland 2009). Los objetivos del tratamiento son lograr la remisión sostenida, sin requerimiento de corticoides y la reducción del riesgo de complicaciones oculares, evitando así el impacto de la pérdida de la función visual en la calidad de vida del niño y familiares.

La uveítis no infecciosa tiene un curso crónico caracterizada por episodios de remisión y recaídas. Muchos niños requerirán de un tratamiento a largo plazo. Sin embargo, las recomendaciones del tratamiento están basadas en consensos de expertos, a partir de información de serie de casos predominantemente (Heiligenhaus 2012 y Levy-Clarke 2014). El enfoque recomendado del tratamiento es el uso escalonado de los agentes disponibles, empezando con los corticoides tópicos y sistémicos, seguido del uso de inmunomoduladores convencionales (DMARD, por sus siglas en inglés *Disease*

*Modifying Antirheumatic Drugs*), como el metotrexato en los casos refractarios. Ambos agentes están disponibles en la institución, pero algunos pacientes serán refractarios a ellos y requerirán de otros agentes terapéuticos.

El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia científica respecto al uso de adalimumab en el tratamiento de la uveítis no infecciosa pediátrica con falla al tratamiento conservador. En el contexto local e internacional, el tratamiento usual inicial consiste en corticoides e inmunosupresión convencional (principalmente metotrexato).

### **C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ADALIMUMAB**

La tecnología sanitaria de interés del presente dictamen ha sido descrita previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 “Eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de pacientes adultos con uveítis activa no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores”.

Adalimumab (Humira, AbbVie) es un anticuerpo monoclonal que reduce la inflamación por medio de la inhibición del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) alfa, el cual es una citoquina proinflamatoria. En el 2017 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) aprobó una nueva indicación de adalimumab para el tratamiento de la uveítis pediátrica, no infecciosa crónica anterior, en niños  $\geq 2$  años y que tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional. En el Perú, este producto farmacéutico está registrado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) como Humira® 40 mg/0.8 mL en solución inyectable con números de registro BE00956 y BE00957, con vigencia hasta el 2019. Ambas comercializadas por ABBVIE SAS.

Adalimumab se administra vía inyección subcutánea y en combinación con metotrexato. La dosis recomendada de adalimumab para el tratamiento de los pacientes pediátricos a partir de los dos años de edad se basa en el peso corporal. Si el peso es menor a los 30 kg: 20 mg de adalimumab cada dos semanas y si el peso es  $\geq 30$  kg se debe administrar 40 mg cada dos semanas.

Considerando las dosis recomendadas, el precio de adalimumab según el reporte de compras del sistema SAP- EsSalud<sup>1</sup> es de S/ 2 109.23 por un inyectable de 40 mg; se requieren alrededor de 26 inyectables para el tratamiento de un año. El costo total del tratamiento con adalimumab por un año asciende a S/ 54 839.98 por paciente.

---

<sup>1</sup>Sistema Informático SAP- ESSALUD (acceso 10 de agosto del 2018).

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa y falla al tratamiento conservador. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline) y *Health Systems Evidence*. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la *Cochrane Group*, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *The Scottish Medicines Consortium* (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

#### B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de GPC, ETS, RS y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

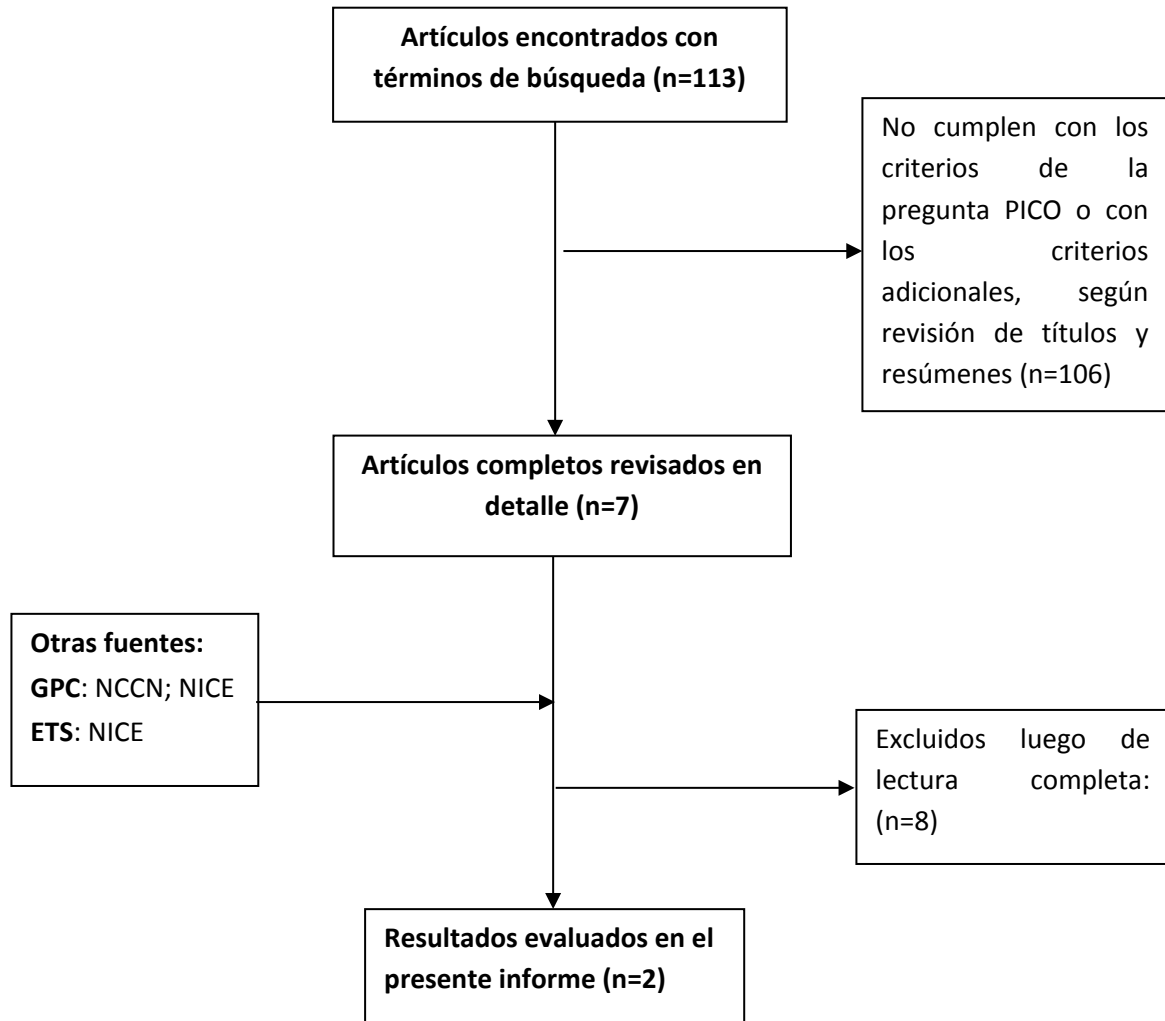
#### C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- **Uveítis no infecciosa:** Noninfectious [All Fields] AND ("uveitis"[MeSH Terms])
- **Niños:** "Child"[Mesh] OR Children [Text Word] OR Pediatric [Text Word]
- **Adalimumab:** "adalimumab"[MeSH Terms] OR adalimumab [Text Word]

## IV. RESULTADOS

### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa y falla al tratamiento conservador. A continuación, se detalla la evidencia identificada, que solo incluyó dos ECA. No se identificaron documentos de GPC o ETS.

### Estudios primarios

#### Documentos incluidos

- Ramanan et al., 2017 - *Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis* (estudio SYCAMORE).
- Quartier et al., 2017 *ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis.*

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. ESTUDIOS PRIMARIOS

#### **Ramanan et al., 2017 - Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis (estudio SYCAMORE)**

Este fue un ECA de fase III, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad de adalimumab en niños y adolescentes ( $\geq 2$  años) que tenían uveítis activa asociada con JIA.

Los pacientes debían estar recibiendo una dosis estable de metotrexato (10 a 20 mg por  $m^2$  de superficie corporal; dosis máxima de 25 mg). La uveítis activa se definió como un grado sostenido (en al menos dos ocasiones) de infiltrado celular en la cámara anterior de 1+ (indicando 6 a 15 células en un área de  $1mm^2$  de la cámara anterior del ojo bajo el biomicroscopio slit-lamp), o mayor de acuerdo a los criterios de la Estandarización de la Nomenclatura en Uveítis (SUN, por sus siglas en inglés *Standardization of Uveitis Nomenclature*) (Jabs 2005).

Noventa pacientes fueron aleatorizados con una razón 2:1 a recibir adalimumab (n=60), administrado vía subcutánea cada 2 semanas a la dosis de 20 mg (peso < 30 kg) o 40 mg (peso  $\geq 30$  kg), o placebo (n=30). El tratamiento asignado se administraría hasta completar 18 meses.

El desenlace principal fue el tiempo hasta la falla al tratamiento, definido como una puntuación de inflamación intraocular multi-componente, basado en los criterios de

nomenclatura estándar de la uveítis. Esta se definió como el cumplimiento de al menos uno de los siguientes criterios:

1. Incremento de dos grados, respecto al basal, en la puntuación de actividad celular (conteo celular en la cámara anterior), en un periodo de dos visitas consecutivas.
2. Ningún cambio en la actividad celular en los pacientes con un grado inicial  $\geq 3$  en dos lecturas consecutivas (aparte del basal).
3. Mejora parcial (disminución de un grado) o ningún cambio, respecto al basal, con el desarrollo de otra condición ocular coexistente que permanece por un periodo de dos visitas consecutivas.
4. Empeoramiento de una condición ocular existente en el reclutamiento después de 3 meses de tratamiento.
5. Un grado inicial de 1 o 2 que está aún presente a pesar de 6 meses de tratamiento y que se ha sostenido en dos visitas consecutivas.
6. Uso de medicaciones concomitantes inelegibles (medicamentos no mencionados como permitidos).
7. Suspensión intermitente o continua del medicamento asignado por un periodo acumulativo de más de 4 semanas.

Los desenlaces secundarios incluyeron la medición de la calidad de vida usando el cuestionario *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) y el de la *Child Health Questionnaire* (CHQ).

Se planearon dos análisis interinos con un valor de  $p < 0.0001$  (*Haybittle–Petostopping boundary*) y un análisis final con  $p < 0.05$  para indicar significancia estadística. Después del segundo análisis interino el comité de monitoreo de la información (DMC, por sus siglas en inglés *Data Monitoring comitte*) consideró que el grupo de adalimumab tenía menor riesgo de falla al tratamiento, respecto al placebo, en base a sus reglas de terminación (*stopping rules*), y recomendó la suspensión del reclutamiento de pacientes y que los pacientes del grupo placebo pasen al de adalimumab en fase abierta.

### **Resultados**

Los pacientes fueron tratados con adalimumab o placebo que se asociaron con metotrexato. La duración media de la exposición al tratamiento fue de 87 días (rango: 14 - 571) en el grupo de placebo y 353 días (rango: 14 - 561) en el grupo de adalimumab.

Respecto a las características clínico demográficas, la mayoría de los niños incluidos eran del sexo femenino (77 %), con una mediana de edad de  $9 \pm 4$  años aproximadamente y un tiempo de enfermedad de aproximadamente  $5 \pm 4$  años. Las características oftalmológicas, para los grupos de adalimumab y placebo respectivamente, eran las siguientes: puntuación logMAR<sup>2</sup> de  $0.04 \pm 0.15$  vs  $0.07 \pm 0.12$ ,

celularidad de la cámara anterior +1: 68 % vs 63 %, celularidad de la cámara anterior +2: 23 % vs 29 %; y opacidad del vítreo de 0 grados: 84 % para ambos grupos.

### ***Descontinuaciones***

Nueve pacientes (15 %) en el grupo de adalimumab y siete (23 %) en el grupo de placebo descontinuaron el estudio debido a razones no relacionadas a la falla del tratamiento. Aunque sin evaluación formal de las diferencias en las proporciones, se observaron mayores descontinuaciones del tratamiento en el grupo de placebo que en el de adalimumab.

### ***Falla al tratamiento***

El tratamiento de adalimumab con metotrexato retrasó significativamente el tiempo hasta la falla del tratamiento, comparado con placebo (HR: 0.25; IC95 % 0.12 - 0.49;  $P < 0.0001$  the log-rank test).

Durante el periodo de 18 meses de seguimiento, la mediana del tiempo hasta la falla del tratamiento no se alcanzó en el grupo de adalimumab, pero si en el grupo de placebo: 24.1 semanas (IC 95 %: 12.4 - 26.0).

La falla al tratamiento ocurrió en significativamente un menor porcentaje de pacientes en el grupo de adalimumab que en el grupo de placebo (16 pacientes (27 %) vs 18 pacientes (60 %); riesgo relativo: 0.40; IC95 %: 0.22 - 0.73;  $P = 0.002$ ).

### ***Calidad de vida***

No se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento en ninguna evaluación de la calidad de vida.

### ***Eventos adversos***

De los 90 pacientes, 53 (88.3 %) en el grupo adalimumab y 25 (83.3 %) en el grupo placebo tuvieron al menos un evento adverso, o 10.1 por paciente-año vs 6.5 por paciente-año respectivamente. La mayoría de estos eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada.

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia ( $\geq 10$  %) y con una diferencia de al menos 10 % entre los grupos de adalimumab o placebo fueron: tos (36.7 % frente a 10.0 %, respectivamente), vómitos (30 % frente a 16.7 %), dolor oro faríngeo (26.7 % vs 6.7 %), infecciones virales (21.7 % vs 3.3 %), fiebre (20 % vs 6.7 %), amigdalitis (20 % vs 0 %), artralgia (20 % vs 6.7 %), diarrea (13.3 % vs 3.3 %) y reacción en el sitio de inyección (11.7 % vs 0 %).

### ***Eventos adversos serios***

---

<sup>2</sup> Las puntuaciones del ángulo mínimo de resolución (logMAR) están en una escala que va desde 0.00 a 2.00, siendo los valores más altos indicadores de peor visión.

En cuanto a los eventos adversos (EA) serios, se observaron 17 en el grupo de adalimumab frente a 3 en el grupo de placebo, es decir, 0.29 por paciente-año vs 0.19 por paciente-año respectivamente, según lo reportado en el artículo publicado. En este cálculo los denominadores de tiempo fueron diferentes para ambos grupos (aproximadamente 6.3 meses en el grupo de placebo y de 11.7 meses en el de adalimumab). En cambio, considerando el número de pacientes afectados con un EA serio, se observó una mayor proporción de pacientes afectados con un EA serio en el grupo de adalimumab, respecto al placebo (22 % vs 7 %). La mayoría fueron infecciones serias, 8 eventos en el grupo de adalimumab frente a 0 en el de placebo (13 % vs 0 %). El desorden gastrointestinal y procedimiento médico o quirúrgico afectó a dos pacientes (3 %) en el grupo de adalimumab frente a ninguno en el de placebo. Otros EA serios reportados con un 2 % de frecuencia (un paciente) en el grupo de adalimumab comparado con 0 % en el de placebo (ningún paciente) fueron problemas oculares, desorden del sistema nerviosos y desorden del mediastino/tórax/sistema respiratorio. No se produjeron muertes durante el estudio.

### ***Criticas al estudio***

El estudio SYCAMORE se realizó durante 18 meses y requería de 114 pacientes para tener un poder de 80 %. Sin embargo, se interrumpió prematuramente siguiendo los resultados del segundo análisis interino previsto en el protocolo. Por lo tanto, en lugar de los 114 pacientes previstos en el protocolo, se incluyeron 90 pacientes, disminuyendo su poder. Además, se debe de considerar la sobrestimación de los estimados de estudios truncados (antes de completar en número de pacientes o eventos requeridos y calculados), por lo que estos aspectos disminuyen la calidad de la evidencia.

Un aspecto importante de este estudio es la proporción de pacientes afectados con un EA serio (22 % vs 7 %), siendo las infecciones serias las más frecuentes. Los autores del estudio SYCAMORE no describieron la naturaleza de estas infecciones serias, sin embargo, las agencias reguladoras de medicamentos (FDA y EMA), señalan una advertencia de riesgo de infecciones serias y malignidad con adalimumab. En la sección de advertencia se especifica que existe un aumento del riesgo de infecciones serias que conducen a la hospitalización o muerte, incluyendo la tuberculosis, la sepsis bacteriana, infecciones fúngicas invasoras y otras infecciones debidas a patógenos oportunistas. Respecto al riesgo de malignidades, se han reportado casos de linfoma y otras malignidades en niños y adolescentes tratados con agentes anti-TNF incluyendo adalimumab.

**Quartier et al., 2017 ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis**



Este fue un ECA de fase III, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia del tratamiento con adalimumab en niños con uveítis no infecciosa crónica, activa y con respuesta inadecuada a corticoides y metotrexato. Después de dos meses de tratamiento, el estudio pasó a una fase abierta, en el que todos los pacientes recibieron adalimumab por 10 meses adicionales. Se presentan los resultados de la fase aleatorizada y de la fase abierta.

Los autores de este estudio propusieron medir el grado de inflamación presente en la uveítis, mediante el uso de del fotómetro de la activación de la uveítis (LFP, por sus siglas en inglés), en vez del bio-microscopio slit-lamp. Los autores argumentaron, en base a información referenciada, que la SL carece de sensibilidad en documentar mejora, especialmente en pacientes con uveítis crónica activa con baja celularidad en la cámara anterior y que el LFP mide el incremento agudo de las proteínas en la cámara anterior de manera objetiva y sensible (Herbort 2017).

Los criterios de inclusión abarcaban niños con uveítis anterior crónica asociada a JIA o uveítis idiopática y con respuesta inadecuada a terapia corticoide tópica y a metotrexate, a la dosis de 0.3–0.6 mg/kg (sin exceder los 25 mg) una vez por semana y al menos por 3 meses. La actividad de la inflamación se definió con la lectura de al menos 30 ph/ms, usando el LFP,

Se aleatorizaron 32 pacientes, pero un paciente no recibió el tratamiento asignado, y los resultados se reportan en base a los 31 pacientes que recibieron el tratamiento: adalimumab=16 y placebo=15. Solo dos pacientes tenían uveítis idiopática, el resto tenía uveítis asociada a JIA, la duración de la uveítis era aproximadamente de 4.5 años. La mediana de edad de los niños fue de 9.2 y 10.8 años para los grupos de placebo y adalimumab, respectivamente.

Las características oftalmológicas incluían una mediana en la puntuación logMAR de 0.1 y 0.0 para el grupo de ADA y placebo, respectivamente; la mayoría tenía celularidad de +1 o menos en la cámara anterior: 96 % y 67 %, en los grupos de adalimumab y placebo, respectivamente.

El desenlace primario fue la respuesta al tratamiento a los dos meses de tratamiento, definido como la reducción de al menos el 30 % de la inflamación ocular cuantificada con LFP y sin empeoramiento del conteo de células o activación con presencia de proteínas, evaluado con SL de acuerdo a los criterios SUN, en el ojo con el nivel de inflamación basal más alto y evaluable

## **Resultados**

### ***Respuesta al tratamiento a los dos meses***

Nueve de 16 pacientes (56 %) respondieron al tratamiento (definida como una reducción de al menos el 30 % de la inflamación ocular, en términos de la lectura LFP y sin empeoramiento de la celularidad de la cámara anterior de acuerdo a los criterios

SUN) en el grupo de adalimumab comparado con 3 de 15 (20 %) en el de placebo (p=0.038, RR=2.81; IC95 % 0.94 - 8.45).

### **Eventos adversos**

Se informó un total de 127 eventos adversos durante el estudio, de los cuales 37 se informaron durante el período doble ciego (17 y 20 respectivamente en los grupos de adalimumab y placebo) y 83 durante el período abierto de terapia con adalimumab. De estos eventos adversos, 120 fueron clasificados como no serios y 7 como EA serio. Para eventos adversos serios, solo se informó uno durante el período de doble ciego en un paciente tratado con placebo y 6 durante el período de etiqueta abierta.

Los eventos adversos más comunes (informados en  $\geq 10$  % de los pacientes en cualquiera de los dos grupos o durante el período abierto) fueron:

- Rinitis, faringitis o traqueítis (12.5 % con adalimumab vs 33.3 % con placebo y 43.3 % durante el período abierto).
- Artralgia (0 % vs 13.3 % y 13.3 % durante el período abierto).
- Fiebre (12.5 % vs 6.7 % y 10 % durante el período abierto).
- Otitis (12.5 % vs 0 % y 6.7 % durante el período abierto).
- Dolor abdominal (6,2 % frente a 6,7 % y 10 % durante el período abierto).
- Tos (respectivamente 0 % vs 6.7 % y 10 % durante el período abierto).
- Dolor de cabeza (0 % en ambos grupos y 10 % en el período abierto).

Durante el período de doble ciego, solo se informó un EA serio en el grupo de placebo, lo que condujo al retiro prematuro del estudio, y ninguno en el grupo de adalimumab. Este evento se trató de una hipertensión ocular. Durante el período abierto, cinco pacientes sufrieron al menos un EA serio. Los EA serios reportados fueron cataratas, hipertensión ocular, amigdalitis y aumento de enzimas hepáticas.

El estudio ADJUVITE evaluó la eficacia de adalimumab, respecto a placebo, en niños con uveítis anterior y respuesta inadecuada a corticoides tópicos y metotrexato, en términos de la reducción en la lectura de la actividad inflamatoria con fotómetro, que mide específicamente las proteínas de la cámara anterior. El desenlace principal fue la respuesta al tratamiento al cabo de dos meses, definida como una reducción de al menos el 30 % de la inflamación ocular, en términos de la lectura LFP, sin empeoramiento de la celularidad de la cámara anterior de acuerdo a los criterios SUN (Jabs 2005). Aunque el estudio especificó en sus criterios de elegibilidad la uveítis idiopática, la gran mayoría de los pacientes reclutados tenían uveítis asociada a JIA. Se incluyó como desenlace de eficacia otra medición de actividad inflamatoria y no se administró metotrexato como tratamiento concomitante asociado, a diferencia del estudio SYCAMORE. Al cabo de dos meses de tratamiento, no se observaron diferencias estadísticas significativas entre los grupos de adalimumab y placebo.



## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia en relación a la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de niños con uveítis no infecciosa y falla al tratamiento conservador, según la pregunta PICO planteada. Así, la búsqueda de la literatura médica científica identificó dos ECA (estudio ADJUVITE y SYCAMORE) que evaluaron los efectos de adalimumab en niños con uveítis no infecciosa, crónica y respuesta inadecuada a corticoides y metotrexato. No se identificaron documentos de ETS o GPC para el manejo de esta condición en la población pediátrica.

Los dos ECA ADJUVITE y SYCAMORE proveen información acerca del uso de adalimumab en la uveítis no infecciosa en niños. Sin embargo, ambos estudios presentan diferencias metodológicas importantes que limitan la agregación de sus datos; pero, brindan información relevante e importante para el manejo de esta condición crónica en la población pediátrica que pueden conducir a complicaciones oculares importantes y pérdida de la función visual.

El estudio SYCAMORE fue un estudio doble ciego que evaluó el beneficio de agregar adalimumab al tratamiento con metotrexato de la uveítis activa asociada a JIA y refractario a la monoterapia con metotrexato. Este estudio determinó la eficacia en base a un desenlace de tiempo hasta la falla del tratamiento, definido por el cumplimiento de algunos de los siete criterios, cinco de los cuales eran criterios de la SUN y otros eran criterios clínicos. El estudio fue parado por recomendación del DMC en base a los resultados de un segundo análisis interino. Durante el periodo de un año y medio, se observó que la mediana del tiempo hasta la falla del tratamiento fue de 24 semanas en el grupo de placebo, mientras que en el grupo de adalimumab, menos de la mitad de los pacientes presentaron falla al tratamiento. La comparación de los *hazard ratio* (HR) mostró que había una reducción del 75 % del riesgo de falla al tratamiento entre adalimumab y placebo. Sin embargo, existen limitaciones que restringen la calidad de este resultado. El resultado de eficacia primaria se basó en un análisis intermedio sin haber alcanzado el número de pacientes previamente calculado (90 de 114 pacientes necesarios para tener un poder del 80 %), es decir fue un estudio truncado. Se sabe que los estudios truncados sobrestiman el efecto. A pesar de ello, los resultados sugieren que adalimumab tiene un efecto sobre la actividad inflamatoria de la uveítis, consistente con los resultados en estudios de mayor calidad realizados en población adulta con uveítis no infecciosa. Por otro lado, no hubo diferencias en la calidad de vida entre el tratamiento con adalimumab y placebo.

El estudio ADJUVITE fue un ECA pequeño que brindó información adicional del efecto de adalimumab en la uveítis no infecciosa pediátrica. Aunque este estudio no restringió la población a pacientes con uveítis asociada a JIA, solo pudo reclutar dos pacientes con uveítis idiopática, siendo la mayoría de ellos pacientes con uveítis asociada a JIA. En este estudio, los autores propusieron la medición de la actividad antiinflamatoria de

la uveítis por medio de un fotómetro, el cual mide la acumulación de proteínas en la cámara anterior, independiente del número de células. Los autores utilizaron esta prueba, porque la literatura refería esta lectura era más sensible a la respuesta al tratamiento y estaba relacionada con el pronóstico de la enfermedad. Al cabo de dos meses de tratamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que tuvieron una reducción del 30 % de la lectura del LFP, ni en las puntuaciones de la celularidad de la cámara anterior. Además del pequeño tamaño muestral, una limitante de este estudio podría ser el corto tiempo del tratamiento, comparado con mayores tiempos observados, entre tres y cuatro meses, para obtener respuestas de agentes biológicos en la JIA (Lovell 2008).

Ambos estudios, aunque tuvieron la misma pregunta de investigación, presentan diferencias metodológicas relevantes. En general ambos estudios incluyeron a pacientes con uveítis anterior asociada a JIA, aunque el grado de inflamación de la uveítis era diferente entre ellas. Los niños del estudio ADJUVITE tenían menor actividad celular al inicio, comparado con los del estudio SYCAMORE. En 15 pacientes (48 %) en el estudio de ADJUVITE tenían un grado de celularidad de 0-0.5+, a diferencia del estudio SYCAMORE que incluyó niños con celularidad  $\geq 1+$  en la cámara anterior. Otra diferencia fue la manera como se midió la actividad inflamatoria de la uveítis; el estudio SYCAMORE la determinó en base a los criterios de la SUN, que mide el número de células de la cámara anterior; mientras que el estudio ADJUVITE lo hizo mediante el fotómetro que mide las proteínas de la cámara anterior. También existen diferencias en las intervenciones, el estudio SYCAMORE asoció el uso de adalimumab al de metotrexato, el cual no fue administrado en el estudio ADJUVITE. Por último, el tiempo de tratamiento también difirió entre los estudios; en el estudio ADJUVITE se midió la eficacia al cabo de 2 meses, mientras que en el estudio SYCAMORE el tratamiento podía durar hasta 18 meses.

No existe una escala validada para la medición de la actividad de la uveítis, los criterios de SUN fueron desarrollados en 2005 y están dirigidos a abarcar los cambios anátomo-patológicos visibles en la uveítis asociada a JIA. Su uso está bien extendido en la población adulta y recién se está usando en ensayos en la población pediátrica. La medición del número de las células en la cámara anterior ha mostrado ser predictiva de las complicaciones y de la pérdida de la visión en niños con uveítis anterior crónica asociada a JIA (Woreta 2007 y Thorne 2007). Pero también se debe evaluar la validez de la medición de la actividad inflamatoria por medio del fotómetro láser, ya que algunos estudios han sugerido que son predictivas de la pérdida de la visión y de complicaciones oculares en la uveítis pediátrica (Woreta 2007, Gregory 2013 y Holland 2009). Además, algunos autores han sugerido que la medición de la celularidad pierde sensibilidad en los rangos menores, y que no siempre se correlacionan con el grado de celularidad (Davis 2003). Al no existir una escala de medición validada para medir la inflamación de la uveítis no infecciosa en niños, se debe considerar que se necesita discutir y evaluar el tema para llegar a establecer una escala de medición consensuada aplicable a la uveítis asociada a JIA e idiopática.

El objetivo del tratamiento de la uveítis no infecciosa es el control o, idealmente, la eliminación completa de la reacción inflamatoria, evitando así el desarrollo de complicaciones que conducen a la pérdida de la función visual que degrada la calidad de vida y el aprendizaje. Los pacientes de interés en esta evaluación son niños con uveítis crónica que permanece activa a pesar del uso de corticoides e inmunomoduladores convencionales como el metotrexato, y para la cual ya no cuentan con opciones disponibles. Existe evidencia de baja a moderada calidad sobre el efecto de agregar adalimumab a metotrexato, en comparación a metotrexato solo, en retrasar el tiempo hasta la falla del tratamiento, específicamente en términos de persistencia o aumento de la actividad inflamatoria en la cámara anterior según los criterios SUN y necesidad de otras intervenciones o discontinuación del medicamento. Esta evidencia procede principalmente del estudio SYCAMORE, el cual a pesar de ser un ECA doble ciego, la suspensión del estudio en base a un análisis interino disminuyó su calidad, además que solamente se incluyeron pacientes con uveítis asociada a JIA. Es decir, no existen datos clínicos del uso de adalimumab en uveítis no infecciosa por otras causas.

Frente a una condición inflamatoria progresiva para la cual ya no existen disponibles más opciones, se requiere contar con una alternativa terapéutica que pueda reducir o retrasar la inflamación y por consiguiente evitar las complicaciones serias como la disminución de la agudeza visual, incluyendo la pérdida de la visión y afectación importante de la calidad de vida de los niños.

En relación a la seguridad de adalimumab, es importante resaltar que el uso de adalimumab se asoció a una mayor incidencia de EA serios. En ambos estudios se observó que casi la quinta parte de los pacientes sufrieron de un EA serio. En el estudio SYCAMORE las infecciones fueron las más comúnmente reportadas. En comparación al tratamiento con metotrexato o placebo, el uso de adalimumab tienen mayor riesgo de producir EA serios. Las agencias reguladoras de medicamentos advierten del riesgo de infecciones serias y malignidades asociados con los agentes anti-TNF como adalimumab. Los efectos secundarios graves pueden producirse debido al efecto inmunosupresor adalimumab, tal como cáncer (en particular, leucemia, linfoma, y el linfoma hepatoesplénico de linfocitos T), infecciones que amenazan la vida y el pronóstico fatal (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y la tuberculosis). Por otro lado, no existen datos a largo plazo sobre la toxicidad de adalimumab en población pediátrica.

La uveítis no infecciosa es una inflamación intraocular progresiva que produce pérdida de la función visual hasta la ceguera, con pérdida consecuente de la calidad de vida, lo cual puede tener un impacto negativo significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. El curso clínico de esta condición se caracteriza por presentar fallas a los tratamientos de manera consecutiva. Así, los pacientes de interés son niños que presentan actividad inflamatoria a pesar de haber usado agentes

convencionales como corticoides y metotrexato. Existe evidencia que sugiere que adalimumab más metotrexato retrasa el tiempo hasta la falla al tratamiento, respecto a la monoterapia con metotrexato en niños con uveítis no infecciosa asociada con JIA crónica y respuesta inadecuada a corticoides y metotrexato, aunque a costa de mayor riesgo de EA serios. Sin embargo, por tratarse de una condición inflamatoria que podría llegar a ser incapacitante en una población vulnerable, adalimumab puede considerarse como una opción terapéutica importante en los niños con uveítis no infecciosa, anterior, activa, que han tenido una respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores convencionales. Se debe tener en cuenta que en el campo del tratamiento de la uveítis pediátrica existen aún algunos aspectos que requieren ser mejor precisados, como una escala de medición válida y consensuada del grado de actividad de la enfermedad, así como datos de seguridad a largo plazo y su efecto directo en la calidad de vida. Por lo que es importante la reevaluación de sus potenciales efectos con la información de su uso.

## VI. CONCLUSIONES

- La búsqueda de la literatura médica científica identificó dos ECA (estudio ADJUVITE y SYCAMORE) que evaluaron los efectos de adalimumab en niños con uveítis no infecciosa, crónica y respuesta inadecuada a corticoides y metotrexato. No se identificaron documentos de ETS o GPC para el manejo de esta condición en la población pediátrica.
- El ECA SYCAMORE comparó adalimumab más metotrexato vs metotrexato, en niños con uveítis asociada a JIA y respuesta inadecuada a metotrexato. La eficacia se determinó como el tiempo hasta la falla hasta el tratamiento, definido por la presencia de al menos uno de siete criterios, cinco de los cuales eran criterios de la SUN y otros eran criterios clínicos. Se proclamó que había una reducción del riesgo del 75 % de falla con adalimumab, respecto al placebo, en base a un segundo análisis interino.
- El estudio ADJUVITE fue un ECA pequeño que evaluó adalimumab vs placebo en niños con uveítis no infecciosa. El desenlace primario fue la reducción del 30 % en la lectura del fotómetro de láser, el cual mide las proteínas en la cámara anterior. Al cabo de dos meses de tratamiento, no se observaron diferencias entre adalimumab y placebo.
- Existe evidencia de baja a moderada calidad sobre el efecto de adalimumab, en comparación a placebo, en retrasar el tiempo hasta la falla del tratamiento, en términos de persistencia o aumento de la actividad inflamatoria en la cámara anterior según los criterios SUN y necesidad de otras intervenciones o discontinuación del medicamento. La suspensión del estudio SYCAMORE en base a un análisis interino, a pesar de ser un ECA doble ciego, disminuye su calidad; además solo incluyó pacientes con uveítis asociada a JIA.
- La graduación de la actividad de la uveítis bajo el examen con slit-lamp ha sido estandarizado por el grupo de trabajo SUN en 2005. La puntuación de 0 a 4 se basa en el número de células en la cámara anterior visibles en el campo del microscopio. La agudización produce una apariencia nubosa del humor acuoso debido a la acumulación de proteínas y puede ser medido con un fotómetro de láser. No existe una escala de medición validada consensuada para evaluar la uveítis no infecciosa en niños.
- En el estudio SYCAMORE se reportó una mayor proporción de pacientes afectados con un EA serio en el grupo de adalimumab respecto a placebo, concordando con las advertencias que hacen las agencias reguladoras de medicamentos de un mayor riesgo de infecciones serias y malignidades



asociadas con el uso de anti-TNF como adalimumab. Por otro lado, no existen datos a largo plazo de la tolerancia de adalimumab en niños.

- La uveítis no infecciosa es una inflamación intraocular progresiva que produce pérdida de la función visual hasta la ceguera, con pérdida consecuente de la calidad de vida, lo cual puede tener un impacto negativo significativo en la calidad de los pacientes y aprendizaje. Los estudios de adalimumab en niños sugieren un efecto antiinflamatorio, el cual es consistente con los resultados en población pediátrica en estudios de mayor calidad. Por lo que adalimumab puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes que ya han agotado todos los tratamientos disponibles.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI aprueba el uso adalimumab con metotrexato en niños con uveítis no infecciosa anterior y respuesta inadecuada a tratamiento con corticoides y metotrexato, la vigencia del presente dictamen preliminar es de un año. Asimismo, se debe asegurar un sistema de farmacovigilancia intensiva de los pacientes que lleguen a usar adalimumab, según lo establecido en el Anexo N.º 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

## VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con adalimumab más metotrexato y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

### **Desenlaces clínicos que reportar por paciente (según Anexo N.º1):**

1. Oftalmoscopia indirecta con dilatación.
2. Medición de la agudeza visual.
3. Examen con Slit-lamp.
4. Tomografía de coherencia óptica.
5. Necesidad de pulsos de corticoides.
6. Reporte de sospecha de reacciones adversas a través de farmacovigilancia intensiva.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Sen ES, Dick AD, Ramanan AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11:338–48.

Angeles-Han, S. T., & Rabinovich, C. E. (2016). Uveitis in Children. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(5), 544–549.

Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014; 121(3):785–796. e783.

Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2012; 32(5):1121–1133.

Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, et al. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. *JAMA ophthalmology*. 2016 Provides information of the epidemiology of uveitis in the United States.

Natasha Gautam, Ramandeep Singh, Aniruddha Agarwal, et al. Pattern of Pediatric Uveitis at a Tertiary Referral Institute in North India, *Ocular Immunology and Inflammation*, 26:3, 379-385.

Smith JA, Mackensen F, Sen HN, et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2009; 116(8):1544–1551. 1551 e1541.

Holland GN, Denove CS, Yu F. Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:667–78

Quartier P, Baptiste A, Despert V, et al. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis* 2017.

Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376:1637–46.

Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data: results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 509-16.

Quartier P, Baptiste A, Despert V, et al. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis* 2017.

Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, et al. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:647–55.

Gregory AC, Kempen JH, Daniel E, et al. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis; the systemic immunosuppressive therapy for eye diseases study. *Ophthalmology* 2013; 120:186–92.

Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359:810–20.

Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:840–6.

Herbort CP, Tugal-Tutkun I. The importance of quantitative measurement methods for uveitis: laser flare photometry endorsed in Europe while neglected in Japan where the technology measuring quantitatively intraocular inflammation was developed. *Int Ophthalmol* 2017; 37:469–73.

Davis JL, Dacanay LM, Holland GN, et al. Laser flare photometry and complications of chronic uveitis in children. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:763–71.

Juan Gómez Reino, Estíbaliz Loza, José Luis Andreuc, Alejandro Balsad, Enrique Batlle, Juan D. Cañete y col. consenso sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatología Clínica*-334; No. of Pag.15, 2011.

## IX. ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir adalimumab en asociación con metotrexato (20 mg, si peso < 30 kg o 40 mg si peso ≥ 30 kg) vía subcutánea cada 2 semanas, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante\* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el **Anexo N° 07** de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**:

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Paciente con diagnóstico de uveítis no infecciosa anterior activa y falla al tratamiento conservador (corticoides y metotrexato)
<b>Grupo etario</b>	Pacientes de 2 años y menores de 18 años
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	1 año
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	Uveítis anterior activa definida por un infiltrado celular en la cámara anterior ≥ 1+ grado (índice de Tyndall) definido de acuerdo con los criterios de SUN**, durante las 12 semanas previas a pesar del tratamiento con corticosteroides tópicos y sistémicos y metotrexato
<b>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.</li> <li>2.</li> <li>3. Retinofluoresceinografía</li> <li>4. Oftalmoscopia indirecta con dilatación</li> <li>5. Medición de la agudeza visual</li> <li>6. Medición de presión intraocular</li> </ol> <p>Examen con Slit-lamp Tomografía de coherencia óptica</p>
<b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oftalmoscopia indirecta con dilatación</li> <li>2. Medición de la agudeza visual</li> <li>3. Examen con Slit-lamp</li> <li>4. Tomografía de coherencia óptica</li> </ol>

<p><b>término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016</b></p>	<p>5. Necesidad de pulsos de corticoides                  6. Reporte de sospecha de reacciones adversas a través de farmacovigilancia intensiva</p>
<p><b>Criterios de suspensión de tratamiento</b></p>	<p>1.                  Aparición de cáncer, enfermedad desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave, neumopatía intersticial nueva o agravamiento de previa, u otros                  2. eventos graves relacionados con el fármaco.                  Suspensión temporal si infección o cirugía mayor                  3. electiva en período perioperatorio.                  Valorar en embarazo o lactancia.</p>

\*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oftalmología y oftalmología pediátrica de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

\*\* SUN: Criterios de la Estandarización de la Nomenclatura en Uveítis (*Standardization of Uveitis Nomenclature*).