


# **Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa**



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

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

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



**PERÚ**

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---


EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

## Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2018

---

*Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 20-2018*

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


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

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

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

---

*Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 20-2018*

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


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

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

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

---

**Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 20-2018**

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

### Autor

María Calderón<sup>1</sup>

### Revisores

Romina Tejada<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

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

### Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

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



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


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

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 20-2018.


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

***Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 20-2018***

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

## **TABLA DE CONTENIDO**


|  |    |
|--|----|
| MENSAJES CLAVE .....                                 | 7  |
| RESUMEN EJECUTIVO .....                              | 8  |
| I. INTRODUCCIÓN .....                                | 11 |
| II. OBJETIVO .....                                   | 13 |
| III. MÉTODO .....                                    | 13 |
| IV. RESULTADOS.....                                  | 15 |
| V. CONCLUSIONES .....                                | 21 |
| VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES..... | 22 |
| VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....                    | 22 |
| VIII. FINANCIAMIENTO .....                           | 22 |
| IX. REFERENCIAS.....                                 | 22 |
| X. ANEXOS .....                                      | 25 |

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición Nº 02</b> |

### **MENSAJES CLAVE**

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Hipólito Unanue y del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.
- La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal que tiene un gran impacto en la esperanza de vida, la calidad de vida y los costos médicos de los pacientes que la presentan. En los casos de enfermedad moderada a severa se utilizan como terapia convencional inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato) y corticoesteroides. Ante la falta de respuesta o contraindicación de éstos, se pueden indicar fármacos biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) como adalimumab (ADA), certolizumab, golimumab e infliximab.
- Adalimumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF- $\alpha$  completamente humano que modula la función biológica de respuesta inflamatoria y evitando la inflamación; disminuyendo así los síntomas de CU y otras enfermedades inflamatorias.
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria (ETS) rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre eficacia y seguridad de ADA en el tratamiento de CU moderada a severa.
- Seleccionados tres revisiones sistemáticas (RS) que incluían tres ensayos clínicos aleatorizados que comparaban ADA y placebo. Así mismo, seleccionamos tres guías de práctica clínica (GPC) y dos ETS.
- Adalimumab es superior a placebo con respecto a la inducción y mantenimiento de la remisión o curación de mucosa intestinal. Además, se ha observado que es un medicamento seguro comparado con placebo. Sin embargo, no es superior a otros agentes biológicos indicados para el manejo de CU como azatioprina e infliximab.
- Todas las GPC seleccionadas recomiendan el uso de ADA como una opción terapéutica en el manejo de CU moderada a severa que no responde o tiene contraindicación a terapia convencional con inmunomoduladores o corticoesteroides; sin recomendar su uso por encima de otro agente biológico.
- Una ETS Canadiense, si bien considera que ADA es efectivo y seguro en CU, no lo incluye dentro del listado de coberturas por su alto costo. Otra ETS del Reino Unido considera la elección de tratamiento basado en las preferencias del paciente y los costos del medicamento.
- El nivel de confianza de las tres RS es críticamente bajo debido a que no cumplen dos o más criterios críticos.

***Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida Nº 20-2018***

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

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

#### a. Cuadro clínico

La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad que se encuentra dentro del espectro de las enfermedades inflamatorias intestinales. Estas enfermedades tienen un gran impacto en la esperanza de vida, la calidad de vida y los costos médicos de los pacientes que la presentan. La CU, se diferencia de la enfermedad de Crohn porque afecta con mayor frecuencia el colon descendente, recto y ano; pudiendo causar dolor abdominal difuso y sangrado. En los casos de enfermedad moderada a severa, se utilizan como terapia convencional a inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato) y corticoesteroides. Ante la falta de respuesta o contraindicación de éstos, se pueden indicar fármacos biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , (anti-TNF- $\alpha$ ) entre ellos adalimumab (ADA), certolizumab, golimumab e infliximab.

#### b. Tecnología sanitaria

Adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  completamente humano que es indicado como agente de inducción y también para el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes adultos con CU moderada a severa. Adalimumab se une al TNF- $\alpha$  y bloquea su interacción con sus receptores de superficie celular p55 y p75, de esta forma modula la función biológica de respuesta inflamatoria y disminuyen la inflamación.

### OBJETIVO


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

### METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Se seleccionaron estudios comparativos que contestaran nuestra pregunta de investigación. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones de gastroenterología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

*Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 20-2018*



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

## RESULTADOS


Se seleccionaron tres RS (que incluían tres ECAs), tres GPC y dos ETS. No se encontraron EE locales. Una de las RS reportó sobre desenlaces de eficacia (2017) y otra sobre desenlaces de seguridad (2018) de ADA comparado con placebo, empleando los mismos ECAs en población adulta (n = 1 157). Los autores reportan mejores resultados en el grupo que recibió ADA comparado con placebo en la fase de tratamiento de inducción a la remisión (8 semanas) en relación a la remisión clínica (riesgo relativo combinado [RRc]: 1,50; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 1,08 a 2,09), respuesta clínica (RRc=1,33; IC95%: 1,16 a 1,52), curación de mucosa (RRc: 1,21; IC95%: 1,04 a 1,41) y mejora de la calidad de vida (RRc: 1,23; IC95%: 1,06 a 1,43). Similares resultados se presentaron en la fase de mantenimiento de la remisión (52 semanas).

En relación a los desenlaces de seguridad, los autores reportan que no se encontró diferencia entre los grupos con respecto a infecciones serias (RRc: 0,53; IC95%: 0,17 a 1,66), infecciones oportunistas (RRc: 1,87; IC95%: 0,52 a 6,82) ni malignidad (RRc: 1,01; IC95%: 0,20 a 4,95).

Además, se identificó una tercera RS (2017) que reporta una comparación indirecta (meta-análisis en red) entre ADA y azatioprina, infliximab, la combinación de estas últimas y placebo. Las probabilidades de superioridad del tratamiento con ADA son altas sólo cuando ésta se compara con placebo (RRc: 1,49; IC95%: 1,04 a 2,16; probabilidad de superioridad de 98%); mas no cuando se compara con azatioprina, infliximab ni a la combinación de éstos para la inducción de remisión. De la misma forma no se encontró superioridad de ADA frente a infliximab para mantenimiento de la remisión, pero si fue superior comparado con placebo.

Tres GPC (Canadá 2015, Colombia 2015 y España 2015) y dos ETS (Canadá 2016 y Reino Unido 2016) seleccionadas recomiendan el uso de ADA como una opción terapéutica en el manejo CU, sin recomendar su uso por encima de otro tratamiento. Con excepción de la ETS canadiense, la cual no incluye ADA dentro del listado de coberturas por su alto costo. La ETS del Reino Unido recomienda la elección del tratamiento basado en las preferencias del paciente y los costos del tratamiento.


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

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

## CONCLUSIONES

- Seleccionamos tres RS que se basan en tres ECAs que comparan ADA frente a placebo. Los documentos recabados evidencian que ADA es eficaz y seguro para el tratamiento de CU a corto y largo plazo comparado con placebo.
- Un análisis indirecto reporta que ADA no es superior al tratamiento con azatioprina o infliximab.
- Todas las GPC y ETS seleccionadas recomiendan el uso de ADA como una opción terapéutica en el manejo de CU moderada a severa que no responde o tiene contraindicación a tratamiento convencional con inmunomoduladores o corticoesteroides, sin recomendar su uso por encima de otro tratamiento biológico. Con excepción de una ETS que no la incluye adalimumab dentro del listado de coberturas por su alto costo.
- El nivel de confianza de las RS es críticamente bajo debido a que no cumplen dos o más criterios críticos.

**PALABRAS CLAVES:** Colitis ulcerativa, Adalimumab, Evaluación de Tecnología Sanitaria.

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

## I. INTRODUCCIÓN

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


### 1.1 Cuadro clínico

Enfermedad inflamatoria intestinal es el nombre dado a dos enfermedades inflamatorias del colon y/o del intestino delgado: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU) (1). La enfermedad inflamatoria intestinal tiene un gran impacto en la esperanza de vida, la calidad de vida y los costos médicos de los pacientes que la presentan (2). La CU, se diferencia de la EC porque afecta con mayor frecuencia al colon descendente, recto y ano; pudiendo causar dolor abdominal difuso y sangrado (1). Aunque el riesgo de muerte por CU es bajo, aumenta el riesgo de cáncer colorrectal (2,3). En los Estados Unidos, se han reportado incidencias de CU entre 2,2 y 19,2 casos por 100 000 personas-año, mientras que en Latinoamérica se estima una incidencia entre 0,74 y 6,76 por 100 000 personas-año (4-6). Las tasas de prevalencia más altas de CU ocurren en Europa (505 por cada 100 000 personas), y América del Norte (249 por cada 100 000 personas) mientras que América Latina ha reportado tasas de prevalencia considerablemente más bajas que otras regiones, oscilando entre 0,99 a 44,3 por cada 100 000 personas (4, 6).

En el caso de la CU el diagnóstico se basa en la presentación clínica, los hallazgos endoscópicos e histopatológicos. Se trata de una enfermedad crónica e intermitente con remisiones y recaídas, posiblemente debido a una interacción entre factores genéticos y ambientales. El diagnóstico puede ser dificultoso debido a la heterogeneidad clínica extra intestinal, resultando en casos con un diagnóstico no específico (7).

El objetivo principal del tratamiento es inducir y mantener la remisión (o curación) utilizando una terapia adaptada al paciente. El tratamiento se elige de acuerdo al tipo de CU, pudiendo ser enfermedad leve a moderada o enfermedad moderada a severa dependiendo del grado de inflamación intestinal y sintomatología (8).

*Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 20-2018*

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

Los aminosalicilatos son la principal opción de tratamiento para la CU leve a moderada mientras que los corticoesteroides, y esteroides tópicos y sistémicos pueden usarse para tratar los brotes de CU. Para enfermedad moderada a severa, se utilizan como terapia convencional a los inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, y metotrexato) y corticoesteroides. Ante la falta de respuesta a estos fármacos, se pueden indicar los llamados fármacos biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ), entre ellos tenemos a adalimumab (ADA), certolizumab, golimumab e infliximab (9). La cirugía de resección intestinal se indica ante enfermedad refractaria al tratamiento o hemorragia no controlada, perforación, carcinoma colorrectal o lesiones displásicas que no se pueden remover con endoscopia. La cirugía es necesaria en hasta el 15% de los pacientes con CU (9).

## 1.2 Tecnología sanitaria

Adalimumab (Humira®, Abbvie), es un anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  completamente humano que es indicado como agente de inducción y también para el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes adultos con CU moderada a severa, entre otras enfermedades inflamatorias o auto-inmunes (10). Se une al TNF- $\alpha$  y bloquea su interacción con los receptores TNF de la superficie celular p55 y p75, de esta forma modula la función biológica de la respuesta inflamatoria y disminuye los síntomas asociados a inflamación (11). Actualmente existen dos biosimilares disponibles en el mercado Amjevita™ (Amgen) y Cyltezo® (Boehringer Ingelheim) (12).

Adalimumab se administra por vía subcutánea y se encuentra en presentaciones de 40 mg y 80 mg la ampolla. En adultos con CU se indica a una dosis inicial (día 1) de 160 mg administrada en un día (cuatro inyecciones de 40 mg o dos de 80 mg). La segunda dosis se indica después de 15 días, administrándose 80 mg de ADA también una vez al día. Dos semanas después, se inicia la dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas (13). En pacientes con CU, se recomienda continuar con ADA sólo si el paciente ha demostrado evidencia clínica de remisión después de 8 semanas (día 57) desde la dosis inicial. No se ha aprobado la indicación pediátrica de ADA en CU (13).

No se encontraron reportes disponibles en los sitios oficiales de Dirección General De Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) acerca de la autorización de ADA para CU en el Perú. Adalimumab para el manejo de CU ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos de América en el año 2013 (14), y por la *European Medicine Academy* (EMA) en el año 2017 (15).

***Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 20-2018***

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

## II. OBJETIVO

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

## III. MÉTODO

### 3.1 Formulación de pregunta PICO

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


**Tabla 1.** Pregunta PICO.

|                        |   |
|------------------------|---|
| Población              | Pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa moderada a severa con fracaso o contraindicación de terapia convencional  |
| Intervención           | Adalimumab  |
| Comparador             | Tratamiento convencional sin inhibidores de TNF- $\alpha$ (incluyendo no tratamiento y placebo) y otros medicamentos anti-TNF- $\alpha$   |
| Outcome<br>(Desenlace) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Inducción a remisión</li> <li>• Mantenimiento de la remisión</li> <li>• Respuesta clínica</li> <li>• Eventos adversos asociados</li> </ul>  |
| Diseño de estudio      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs)</li> <li>• Revisiones Sistemáticas (RS)</li> <li>• Estudios de calidad de vida comparativos</li> <li>• Guías de Práctica Clínica (GPC)</li> <li>• Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)</li> <li>• Evaluaciones económicas (EE) y costos de Perú</li> </ul> |

### 3.2 Estrategia de búsqueda

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

*Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 20-2018*

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición Nº 02</b> |

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

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

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

### 3.3 Selección de estudios


Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionó sólo RS que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) (16). Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos cinco años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de América Latina.

En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo, por un solo revisor. El flujograma de la búsqueda se reportó de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement*) para el reporte de RS y meta-análisis (17,18).

### 3.4 Extracción de información

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

*Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida Nº 20-2018*


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

### 3.5 Evaluación de calidad metodológica

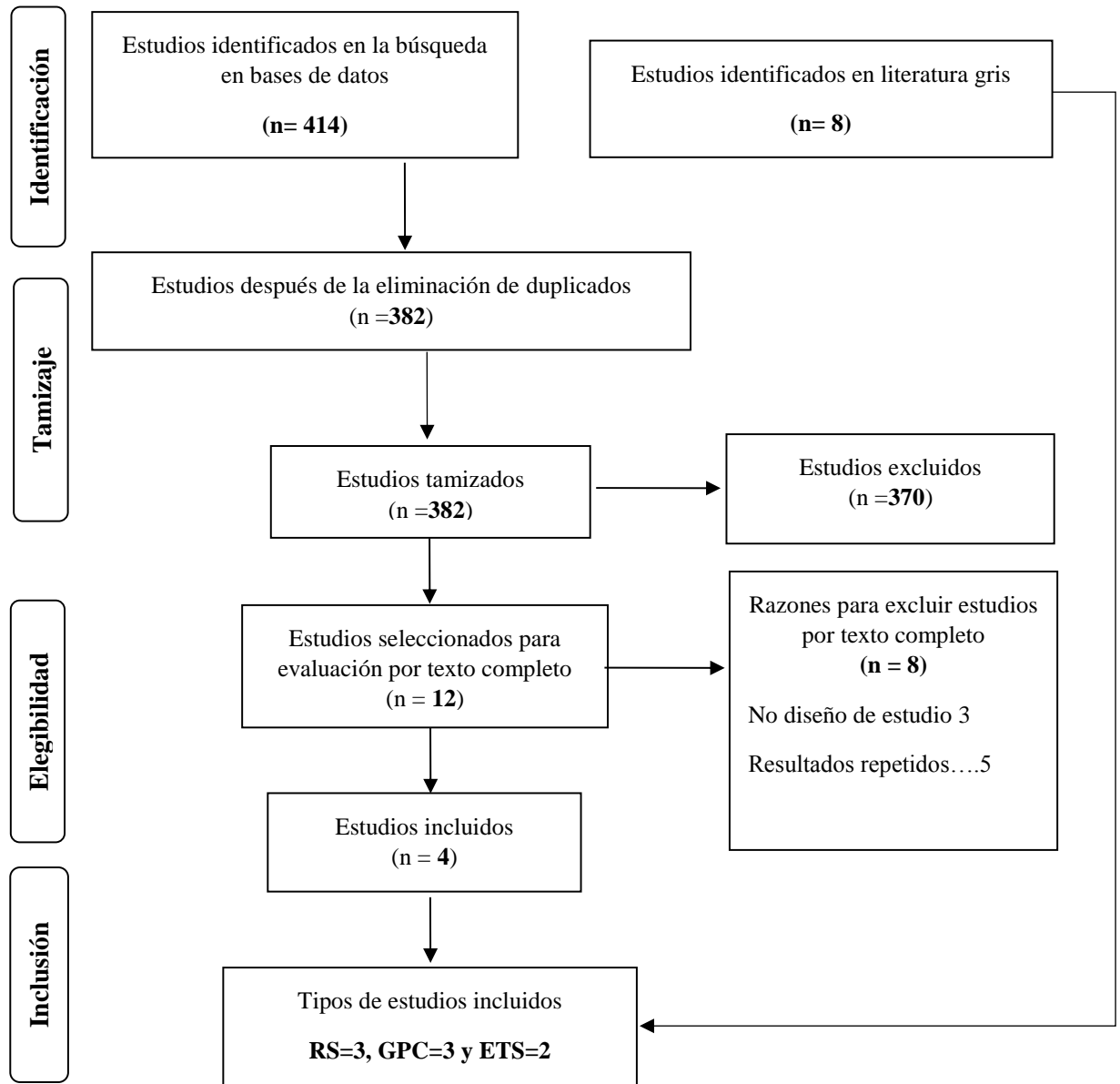
La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas se evaluó, si fuera el caso, por un solo revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews) (19). Esta herramienta consta de 16 ítems, de los cuales siete son considerados críticos, para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

## IV. RESULTADOS

Se seleccionaron tres RS (que incluían tres ECAs), tres GPC y dos ETS. No se encontraron EE locales. Una de las RS reportó sobre desenlaces de eficacia (2017) y otra sobre desenlaces de seguridad (2018) de ADA comparado con placebo, empleando los mismos ECAs en población adulta ( $n = 1\ 157$ ), y la tercera RS realizó una comparación indirecta de ADA frente a otros fármacos biológicos para el tratamiento de CU. El flujograma de selección de estudios se presenta en el **Figura 1**. Las características de las RS incluidas se presentan en el **Anexo 2**.


|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición Nº 02</b> |

**Figura 1.** Flujoograma PRISMA de selección de estudios.



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



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


#### 4.1 Resultados de eficacia

Zhang et al., (20) publican una RS para evaluar la eficacia y seguridad de ADA en CU moderada a severa. La fecha de búsqueda finalizó en el año 2016, e incluyó tres ECAs que evaluaban ADA frente a placebo (Reinishc 2011 (21), Sandborn 2012 (22), Suzuki 2014 (23)). Los ECAs incluyeron pacientes adultos mayores de 15 años, con diagnóstico de CU activa moderada a severa. En general los criterios inclusión de los estudios fueron: pacientes con puntuación de Mayo de 6-12 puntos, con puntaje endoscópico de 2-3, quienes a pesar del tratamiento concurrente y estable con corticoides y/o inmunomoduladores orales no presentaban mejoría. Además, se incluyeron pacientes que no toleran corticoides y/o inmunomoduladores por los últimos cinco años.

A menos que en el estudio original se proporcionaran las definiciones de la variable de eficacia, a la remisión clínica se le asignó una definición de una puntuación de Mayo completa  $\leq 2$  sin un puntaje individual superior a 1 punto; la respuesta a tratamiento se definió como una disminución en la puntuación de Mayo  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30\%$  del valor inicial y una disminución en la puntuación de sangrado rectal  $\geq 1$  o una puntuación de sangrado rectal absoluto de 0 o 1. La curación de mucosa se definió como puntuación del endoscopio (específica para CU) de 0 o 1. Para evaluar la mejora en calidad de vida, se evaluaron resultados del Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal que haya aumentado 16 puntos desde el puntaje de base (20).

El resumen de los desenlaces combinados se describe en la **Anexo 3**. Brevemente, ADA mostró una mejoría, comparado con placebo, en la fase de tratamiento de inducción a la remisión (8 semanas) en relación a la remisión clínica (riesgo relativo combinado [RRc]: 1,50; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 1,08 a 2,09), respuesta clínica (RRc=1,33; IC95%: 1,16 a 1,52), curación de mucosa (RRc: 1,21; IC95%: 1,04 a 1,41) y mejora de la calidad de vida (RRc: 1,23; IC95%: 1,06 a 1,43). Similares resultados se presentaron en la fase de mantenimiento de la remisión (52 semanas) (20).

Cholapranee et al., (24) publicaron una RS de ECAS con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de productos biológicos en la inducción y el mantenimiento de la cicatrización de la mucosa en la EC y la CU. Para los objetivos del presente documento sólo describiremos los resultados para CU. La fecha de búsqueda fue desde el año 1980 hasta el 2015. Los únicos desenlaces que se evaluaron fueron la inducción y el mantenimiento de la cicatrización de la mucosa intestinal. Se incluyen los tres ECAs previamente mencionados (21-23) y se realiza un meta-análisis en red para

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición Nº 02</b> |

comparar todos los tratamientos biológicos (ADA, azatioprina e infliximab). Las probabilidades de superioridad del tratamiento con ADA son altas sólo cuando ésta se compara con placebo, sin superioridad sobre azatioprina, infliximab ni la combinación de éstos para la inducción de remisión. De la misma forma, no se encontró superioridad de ADA frente a infliximab para mantenimiento de la remisión, pero si fue superior comparado con placebo (**Anexo 3**).

Cuando se presentó resultados de ADA como comparador, se evidenció que golimumab y vedalizumab presentaron una probabilidad de superioridad de 75% (RRc: 1,23; IC95%: 0,64 a 2,40) y 85% (RRc: 1,42; IC95%: 0,70 a 2,94), respectivamente, comparados con ADA para inducción de remisión. Además, golimumab presentó 52% (RRc: 1,02; IC95%: 0,38 a 2,68) de probabilidad de superioridad comparado con adalimumab, mientras que vadolizumab presentó 95% (RRc: 2,23; IC95%: 0,79 a 6,04) de probabilidad de superioridad. Es importante recalcar que si bien se muestra probabilidad de superioridad, la asociación no es estadísticamente significativa, excepto por la comparación de ADA con placebo (24).


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

Bonovas et al., (25) publicaron una RS general o paraguas acerca de la seguridad de los medicamentos biológicos para CU. Una revisión paraguas es una recopilación exhaustiva y sistemática de las síntesis de investigación existentes (revisiones sistemáticas y meta-análisis), y una evaluación de si los investigadores que abordan preguntas de revisión similares, de forma independiente, han alcanzado resultados y conclusiones similares. La fecha de búsqueda finalizó en el año 2017, y los desenlaces evaluados fueron cualquier tipo de infección, infección seria, infección oportunista, tuberculosis, malignidad. Sólo un meta-análisis de efectos aleatorios evaluó la seguridad de ADA en monodosis comparado con placebo para el tratamiento en fase de inducción. No se encontró diferencia entre los grupos con respecto a infecciones serias (RRc: 0,53; IC95%: 0,17 a 1,66), infecciones oportunistas (RRc: 1,87; IC95%: 0,52 a 6,82) ni malignidad (RRc: 1,01; IC95%: 0,20 a 4,95).

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

Se identificaron tres GPC (26-28), todas las cuales recomiendan el uso de ADA como una opción terapéutica en el manejo de CU moderada a severa que no responde o tiene contraindicación a tratamiento convencional con inmunomoduladores o corticoesteroides, sin recomendar su uso por encima de otro agente biológico. A continuación se describen cada una de las guías.

*Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida Nº 20-2018*

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

En el año 2015, se publica una GPC para el tratamiento médico de la CU en pacientes no hospitalizados denominado consenso de Toronto (26). En este documento se presentan declaraciones basadas en evidencia así como en la experiencia de expertos en manejo de CU. En el caso de tratamiento anti-TNF- $\alpha$ , se recomienda este tratamiento en pacientes con CU que no responden a las tiopurinas o corticoesteroides para inducir una remisión completa sin corticoesteroides. Además, también se recomiendan en pacientes dependientes de corticoesteroides. Se recomienda que en pacientes con CU que responden a la terapia de inducción anti-TNF- $\alpha$ , se debería continuar esta terapia para mantener la remisión completa. De acuerdo con lo referido en el documento, estas recomendaciones se basan en estudios de baja calidad en el caso de ADA e infliximab y estudios de buena calidad en el caso de golimumab. No se menciona preferencia de un tratamiento anti-TNF- $\alpha$  por sobre otro.


En el año 2015, el grupo de trabajo español sobre la EC y la CU (GETECCU) (27) publica una GPC para el manejo de CU. En este documento se menciona que, basado en evidencia de moderada calidad metodológica, se considera a ADA como una opción de tratamiento en pacientes con CU que hayan fallado previamente a tratamiento esteroideo. Similar a la guía previa, no se menciona preferencia de un tratamiento anti-TNF- $\alpha$  por sobre otro.

En el año 2015, se elabora una GPC basada en evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la CU en población adulta en Colombia, elaborado por las Asociaciones colombianas de Gastroenterología, Endocopia digestiva, Coloproctología y Hepatología (28). En este documento se refiere que para inducir y mantener remisión y respuesta clínica, se recomienda el uso de anti-TNF- $\alpha$  (ADA, golimumab e infliximab) en pacientes con CU moderada a severa con falla terapéutica al manejo con esteroides y tiopurinas. No se hace una distinción o preferencia de recomendación entre los anti-TNF- $\alpha$ .

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

Se identificaron dos ETS con recomendaciones opuestas. En el año 2016 el Programa de ETS del Instituto Nacional para la Investigación de la Salud (29) del Reino Unido publicó una ETS con el objetivo de evaluar la efectividad clínica y la seguridad de ADA, golimumab e infliximab para tratar CU. Además, en este documento se evalúa la costo-efectividad incremental de todas las intervenciones y comparadores (incluidas las opciones médicas y quirúrgicas), y se estima el

***Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 20-2018***


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

impacto presupuestario neto esperado de cada intervención para el sistema de salud del Reino Unido. Para el presente documento sólo describiremos los resultados relacionados a la efectividad y seguridad de ADA ya que los resultados de desenlaces económicos no son aplicables a nuestro ámbito. Se concluye que, basado en la información recabada, sólo se puede tener certeza que ADA es superior a placebo mientras que no se puede establecer su efectividad diferencial comparada con otros medicamentos biológicos anti-TNF- $\alpha$ . Este documento se tomó en consideración para que el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE,) elabore una ETS para evaluar ADA, golimumab e infliximab para el tratamiento de la CU de moderada a severa después del fracaso de la terapia convencional (30). En este documento se reitera que no hay evidencia de superioridad de una de las terapias incluidas por sobre la otra. Se refiere que la elección del tratamiento entre ADA, golimumab e infliximab debe realizarse de forma individual después de una discusión entre el médico responsable y el paciente sobre las ventajas y desventajas de los tratamientos disponibles. Esto debe tener en cuenta la necesidad terapéutica y si es probable que el paciente se adhiera al tratamiento. Si más de un tratamiento es adecuado, se debe elegir el menos costoso (teniendo en cuenta los costos de administración, la dosis y el precio por dosis).

En el año 2016, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) elaboró un documento de ETS para decidir la incorporación de ADA en el listado de medicamentos con cobertura nacional (31). En este documento se refiere que sólo existen tres ECAs disponibles para la tecnología de interés y que, si bien demuestran ser efectivos, la comparación utilizada es placebo. Además, refieren que la costo-efectividad de ADA comparada con otros medicamentos biológicos es incierta. Por lo antes mencionado, recomiendan que no se incluya ADA al precio presentado para el tratamiento de adultos con CU de actividad moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticoesteroides, azatioprina y o 6-mercaptopurina, o que son intolerantes a dichas terapias. Además, se menciona que podría considerarse en la lista de medicamentos si el precio disminuye.

#### **4.5 Evaluaciones económicas**

No se encontraron EE de ADA en el Perú. El Observatorio de Medicamentos de alto Impacto Financiero de Colombia reporta el costo de la solución vial inyectable (40mg) de ADA en 2 538,49 soles en el Perú (32). De acuerdo al esquema de tratamiento de CU, esto representaría un costo de 15 230,94 soles (6 ampollas) para el tratamiento de inducción de remisión. Después de ese periodo

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


empezaría el tratamiento de mantenimiento (1 ampolla cada dos semanas), cuya duración dependería de la respuesta clínica.

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

El nivel de confianza de las tres RS es críticamente bajo debido a que no cumplen dos o más criterios críticos (**Anexo 4**). Ninguna de las RS (20,24,25) presenta una lista de los estudios excluidos y los motivos de excusión. Además, la RS de Cholpreanee et al., (24) no evalúa el riesgo de sesgo de los artículos seleccionados, ni utiliza esta información al momento de interpretar o discutir los resultados.

## **V. CONCLUSIONES**

- Los documentos recabados evidencian que ADA es seguro y eficaz para el tratamiento de CU moderada a severa que no responde o tiene contraindicación a terapia convencional con inmunomoduladores o corticoesteroides, a corto y largo plazo, cuando se compara con placebo. Sin embargo, un análisis indirecto reporta que ADA no es superior al tratamiento con otros anti-TNF- $\alpha$  como azatioprina o infliximab.
- Todas las GPC seleccionadas recomiendan el uso de ADA como una opción terapéutica en el manejo de CU moderada a severa que no responde o tiene contraindicación a terapia convencional con inmunomoduladores o corticoesteroides; sin recomendar su uso por encima de otro tratamiento anti-TNF- $\alpha$ .
- Las recomendaciones de las ETS seleccionadas son contradictorias. Si bien ambas coinciden en que ADA es superior a placebo, la ETS canadiense no recomienda su cobertura por su alto costo. Por otro lado, la ETS del Reino Unido considera que la elección de tratamiento para CU se debe basar en las preferencias del paciente y los costos del tratamiento, sin recomendar un anti-TNF- $\alpha$  sobre otro.
- El nivel de confianza de las tres RS es críticamente bajo debido a que no cumplen dos o más criterios críticos.

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

## VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

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

## VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

## VIII. FINANCIAMIENTO

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


## IX. REFERENCIAS

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2009;361(21):2066-78.
2. Castano-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(7):645-59.
3. Bernstein CN, Longobardi T, Finlayson G, Blanchard JF. Direct medical cost of managing IBD patients: a Canadian population-based study. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(8):1498-508.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46-54 e42.
5. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004;126(6):1504-17.
6. Calderon M, Minckas N, Nunez S, Ciapponi A. Inflammatory Bowel Disease in Latin America: A Systematic Review. Value Health Reg Issues. 2018;17:126-34.
7. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. Clin Microbiol Rev. 2002;15(1):79-94.

---


*Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 20-2018*



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


8. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(27):3204-12.
9. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756-70.
10. Blonski W, Buchner AM, Lichtenstein GR. Treatment of ulcerative colitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(1):84-96.
11. Hu S, Liang S, Guo H, Zhang D, Li H, Wang X, et al. Comparison of the inhibition mechanisms of adalimumab and infliximab in treating tumor necrosis factor alpha-associated diseases from a molecular view. *J Biol Chem.* 2013;288(38):27059-67.
12. Rawla P, Sunkara T, Raj JP. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: current trends and future perspectives. *J Inflamm Res.* 2018;11:215-26.
13. Humira: Adalimumab. Abbvie official page USA: Abbvie.; 2017 [Disponible en: [https://www.rxabbvie.com/pdf/humira\\_SPA.pdf](https://www.rxabbvie.com/pdf/humira_SPA.pdf)].
14. Humira: Adalimumab. Estados Unidos: Food and Drug Administration; 2013. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125057s2321bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125057s2321bl.pdf).
15. Humira: Adalimumab. Europa: European Medicine Agency; 2017. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf).
16. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of reviews of Effects (DARE). The University of York. 2002;6(2).
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000100.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
19. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008
20. Zhang ZM, Li W, Jiang XL. Efficacy and Safety of Adalimumab in Moderately to Severely Active Cases of Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Published Placebo-Controlled Trials. *Gut Liver.* 2016;10(2):262-74.
21. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2011;60(6):780-7.
22. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142(2):257-65.e1-3.
23. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2014;49(2):283-94.
24. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(10):1291-302.

***Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 20-2018***

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

25. Bonovas S, Pantavou K, Evripidou D, Bastiampillai AJ, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al. Safety of biological therapies in ulcerative colitis: An umbrella review of meta-analyses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;32-33:43-7.
26. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology.* 2015;148(5):1035-58.e3.
27. Gomollon F, Rubio S, Charro M, Garcia-Lopez S, Munoz F, Gisbert JP, et al. [Recomendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(1):24-30.
28. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerativa en población adulta 2015. Disponible en: <http://www.gastrocol.com/file/Revista/v30s1a09.pdf>.
29. Archer R, Tappenden P, Ren S, Martyn-St James M, Harvey R, Basarir H, et al. 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 Technol Assess.* 2016;20(39):1-326.
30. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. Reino Unido: NICE:National Institute for health and Care Excellence; 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/resources/infliximab-adalimumab-and-golimumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-after-the-failure-of-conventional-therapy-pdf-82602495307717>.
31. Adalimumab (Humira Abbvie). Indication: Ulcerative Colitis. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2016. Disponible en: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0450\\_complete\\_Humira-Apr-19-16\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0450_complete_Humira-Apr-19-16_e.pdf).
32. Adalimumab. Colombia: Observatorio de Medicamentos de alto Impacto Financiero; 2018. Disponible en: <http://www.omaif.org/medicamentos-observados/113-medicamentos/349-adalimumab-104ab04>




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

## **X. ANEXOS**

---

*Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 20-2018*

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

## ANEXO 01

### DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

**Tabla 1.1.** Estrategias de búsqueda en bases de artículos.


| Fuentes de búsqueda | Estrategia de búsqueda   | Número de documentos |
|---------------------|--|----------------------|
| PubMed              | (Adalimumab[MeSH] OR D2E7 Antibody[tiab] OR Antibody, D2E7[tiab] OR Humira[tiab]) AND (Colitis, Ulcerative[MeSH] OR Idiopathic Proctocolitis[tiab] OR Ulcerative Colitis[tiab] OR Colitis Gravis[tiab] OR Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type[tiab]) | 405                  |
|                     | Filtro: Systematic Reviews   | 47                   |
|                     | Filtro: Randomized Control Trials  | 10                   |
| Lilacs              | tw:(adalimumab AND ulcerative colitis) AND (instance:"regional") AND ( db:"LILACS")  | 7                    |
| Cochrane            | 'adalimumab AND ulcerative colitis in Title Abstract<br>Keyword'   | 2                    |

Fechas de búsqueda: noviembre del 2018

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

| Fuentes de búsqueda                               | Términos de búsqueda  |
|---|---|
| TRIPDATABASE,<br>GOOGLE SCHOLAR,<br>PROYECTO DIME | “adalimumab”, “Humira”, “Ulcerative Colitis”, “Colitis Ulcerativa”, “biological treatment”, “tratamientos biológicos” “clinical guideline”, “health technology assessment”, “technology appraisal guidance”, “guías de práctica clínica” y “evaluación de tecnología sanitaria” |


Fechas de búsqueda: noviembre del 2018

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición Nº 02</b> |

**ANEXO 02**  
**CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS INCLUIDOS**

| <b>Autor (ECA)</b>      | <b>Año</b> | <b>N (ADA)</b> | <b>N (Placebo)</b> | <b>Edad promedio</b> | <b>Seguimiento</b> |
|-------------------------|------------|----------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| Reinishc (21) (ULTRA-1) | 2011       | 260            | 130                | 37,8 años            | 8 semanas          |
| Sandborn (22) (ULTRA-2) | 2012       | 248            | 246                | 40,4 años            | 8 y 52 semanas     |
| Suzuki (23)             | 2014       | 177            | 96                 | 42,7 años            | 8 y 52 semanas     |

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; ADA: Adalumimab 160mg

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

**ANEXO 03**  
**RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS**

**Tabla 3.1:** Resumen de desenlaces de eficacia de adalimumab frente a placebo.


| Desenlace  | N° de ECAs incluidos<br>(referencias) | RR combinado<br>(IC95%) |
|--|---------------------------------------|-------------------------|
| <b>Inducción a la remisión (8 semanas)</b>       |                                       |                         |
| Remisión clínica                                 | 3 (21-23)                             | 1,50 (1,08-2,09)        |
| Respuesta clínica                                | 3 (21-23)                             | 1,33 (1,16-1,52)        |
| Curación de mucosa                               | 3 (21-23)                             | 1,21 (1,04-1,41)        |
| Mejora en calidad de vida                        | 3 (21-23)                             | 1,23 (1,06-1,43)        |
| <b>Mantenimiento de la remisión (52 semanas)</b> |                                       |                         |
| Remisión clínica                                 | 2 (22, 23)                            | 2,38 (1,57-3,59)        |
| Respuesta clínica                                | 2 (22, 23)                            | 1,69 (1,29-2,21)        |
| Curación de mucosa                               | 2 (22, 23)                            | 1,69 (1,26-2,28)        |
| Mejora en calidad de vida                        | 2 (22, 23)                            | 1,73 (1,28-2,34)        |

ECAs: ensayos clínicos aleatorizados IC95%: intervalo de confianza al 95%

**Tabla 3.2.** Resumen de comparaciones indirectas de adalimumab frente a otros agentes biológicos y placebo.

| Comparador  | Riesgo relativo<br>(IC 95%) | Probabilidad de<br>superioridad |
|---|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Inducción de remisión o curación de mucosa</b>     |                             |                                 |
| Placebo   | 1,49 (1,04 a 2,16)          | 98%                             |
| Azatioprina   | 0,92 (0,35 a 2,51)          | 43%                             |
| Infliximab  | 0,45 (0,25 a 0,82)          | 1%                              |
| Infliximab + azatioprina                              | 0,32 (0,12 a 0,84)          | 1%                              |
| <b>Mantenimiento de remisión o curación de mucosa</b> |                             |                                 |
| Placebo   | 1,96 (1,12 a 3,49)          | 99%                             |
| Infliximab  | 0,52 (0,19 a 1,45)          | 9%                              |

IC95%: intervalo de confianza al 95%


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

#### ANEXO 04

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

| Criterios  | Bonovas (2018) | Cholpreanee (2017) | Zhang (2016) |
|--|----------------|--------------------|--------------|
| 1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?   | Sí             | Sí                 | Sí           |
| 2. <b>¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?</b> | Sí             | Parcial            | Sí           |
| 3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?   | Sí             | Sí                 | Sí           |
| 4. <b>¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?</b>   | Sí             | Sí                 | Sí           |
| 5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?   | Sí             | Sí                 | Sí           |
| 6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?   | No menciona    | Sí                 | No menciona  |
| 7. <b>¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>  | No             | No                 | No           |
| 8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?   | Sí             | Parcial            | Sí           |
| 9. <b>¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?</b>   | Sí             | No                 | Sí           |
| 10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?  | Si             | Sí                 | Si           |
| 11. <b>¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?</b>   | Sí             | Parcial            | Sí           |
| 12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?  | Sí             | No                 | Sí           |
| 13. <b>¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>   | Sí             | No                 | Sí           |
| 14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?  | Sí             | Sí                 | Sí           |
| 15. <b>¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?</b>  | No             | No                 | No           |

*Adalimumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 20-2018*

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

| Criterios  | Bonovas<br>(2018)    | Cholpreanee<br>(2017) | Zhang<br>(2016)      |
|--|----------------------|-----------------------|----------------------|
| 16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión? | Sí                   | No                    | Sí                   |
| <b>Resumen de la evaluación</b>  |                      |                       |                      |
| Debilidades críticas   | 2                    | 4                     | 2                    |
| Debilidades no críticas  | 1                    | 5                     | 1                    |
| <b>Nivel de confianza</b>  | Críticamente<br>baja | Críticamente<br>baja  | Críticamente<br>baja |