



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. ° 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

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

Febrero, 2018



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - 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. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
6. Iván Roger Bermúdez Maldonado – Médico Oftalmólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de pacientes adultos con uveítis activa no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-TNF	Anti-tumoral necrosis factor
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
EA	Evento adverso
EMA	European Medicines Agency
ECA	Ensayo Clínico aleatorizado
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
FARME	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
GPC	Guías de Práctica Clínica
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
MA	Metaanálisis
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NHS	The National Health Service
QALY	Quality-adjusted life year
RS	Revisión Sistemática
TBC	Tuberculosis
TNF	Tumoral necrosis factor



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN	8
	A. ANTECEDENTES	8
	B. ASPECTOS GENERALES	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	11
	III. METODOLOGÍA	13
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	13
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	14
	IV. RESULTADOS	15
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	16
	I. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	16
	II. ESTUDIOS PRIMARIOS	19
	V. DISCUSIÓN	26
	VI. CONCLUSIONES	29
	VII. RECOMENDACIONES	31
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
	IX. ANEXO N°1: CONDICIONES DE USO	34

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La uveítis es una inflamación intraocular que se caracteriza por dolor y enrojecimiento ocular, manchas flotantes, visión borrosa y una disminución de la agudeza visual progresiva. Se clasifica según su localización en: anterior (cámara anterior), intermedia (humor vítreo), posterior (retina, coroides) y panuveítis (forma extensa). La uveítis ocurre frecuentemente asociada con otras condiciones médicas sistémicas, especialmente las enfermedades infecciosas e inflamatorias, pero también puede aparecer como un proceso aislado. Cuando la causa no es infecciosa, es decir la uveítis no infecciosa, con frecuencia están asociadas con múltiples enfermedades autoinmunes sistémicas como la espondiloartrosis, la sarcoidosis, la artritis idiopática juvenil, la artritis psoriásica, la enfermedad inflamatoria del intestino (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn) y la enfermedad de Behçet entre otras.
- La uveítis puede conducir a la pérdida de la visión como consecuencia de complicaciones tempranas (edema macular cístico y opacificación del vítreo por restos de células inflamatorias), o consecuencias tardías (cataratas, glaucoma y desprendimiento de la retina). Los pacientes con uveítis posterior o panuveítis tienden a sufrir un compromiso visual más severo que aquellos con uveítis anterior. El objetivo del tratamiento de la uveítis no infecciosa es tratar la inflamación; tanto a nivel local, para evitar las complicaciones del edema macular cístico (uno de los responsables de la ceguera), como la enfermedad sistémica subyacente.
- Para los pacientes adultos con uveítis no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores no existen opciones terapéuticas disponibles en EsSalud. Actualmente, adalimumab está aprobado para algunas enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas con uveítis. Sin embargo, existen muchas otras condiciones sistémicas inflamatorias asociadas con uveítis no infecciosa, así como condiciones locales, para las cuales no existen disponibles otras alternativas de tratamiento tras la falla al uso de corticosteroides e inmunomoduladores. Teniendo en cuenta la gravedad de la uveítis no infecciosa, la cual es responsable de la pérdida visual hasta la ceguera, existe una necesidad médica parcialmente cubierta para los casos con falla a los tratamientos convencionales con corticosteroides e inmunomoduladores en EsSalud.
- Adalimumab ha mostrado ser superior a placebo en términos de reducir las recaídas por inflamación en pacientes con una respuesta inadecuada al tratamiento con corticosteroides orales, es decir enfermedad activa. El porcentaje de pacientes que recayeron a partir de la sexta semana de tratamiento fue menor en el grupo de adalimumab que en el grupo de placebo (54.5 % versus 78.5 %,



con una diferencia de 24 %, HR=0.50, IC 95 %: 0.36-0.70, $p<0.001$). La mediana del tiempo de recaída fue mayor en el grupo de adalimumab (5.6 meses) que en el grupo de placebo (3.0 meses), reflejando una diferencia de 2.6 meses a favor de adalimumab. Asimismo, se observaron diferencias en los desenlaces secundarios que incluyen medidas de variaciones de aspectos inflamatorios en cada ojo, así como en la demora en aparición de aspectos relacionados con el edema macular. Pero, la magnitud del efecto de adalimumab ha sido más bajo en los pacientes con uveítis inactiva pero dependiente de corticoides. El porcentaje de pacientes que recayeron en el grupo de adalimumab fue 39 %, comparado con 55 % en el grupo de placebo. La diferencia absoluta entre ambos grupos fue de 16 %, un valor menor al 24 % observado en pacientes con enfermedad activa.

- La mayor magnitud del efecto de adalimumab sobre los pacientes con uveítis posterior e intermedia y activa, fue uno de los determinantes de la evaluación de la costo-efectividad que realizó el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés). Los análisis de cálculo de la razón de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) favorecieron el uso de adalimumab para los pacientes con uveítis no infecciosa activa; mientras que, para los pacientes con uveítis no infecciosa inactiva, los evaluadores de NICE notaron que todos los ICER en todos los escenarios de análisis estaban por encima del rango normalmente considerado como un uso costo-efectivo de los recursos del servicio nacional de salud (NHS, por sus siglas en inglés). Con estos resultados del análisis económico, el comité de NICE concluyó que el uso de adalimumab era más costo efectivo en pacientes con uveítis del segmento posterior no infecciosa activa, y no para la inactiva.
- La uveítis no infecciosa es una condición inflamatoria progresiva que afecta la función visual y puede ser muy grave, llevando a la ceguera y conduciendo a una discapacidad funcional con un marcado deterioro en la calidad de vida. La pérdida de la función visual puede afectar la habilidad de las personas para realizar actividades cotidianas, estudiar o trabajar. Además, los pacientes con uveítis con frecuencia sufren de depresión y ansiedad, y se sienten aislados debido a que ya no se sienten autosuficientes o ya no pueden sustentar a sus familias. Es por ello importante considerar dentro del enfoque terapéutico para estos pacientes, intervenciones que hayan demostrado capacidad de interrumpir el progreso inflamatorio de esta enfermedad.
- Los pacientes de interés en esta evaluación presentan una condición inflamatoria para la cual ya no cuentan con opciones disponibles, siendo importante impedir o retrasar la inflamación para así detener las complicaciones tempranas y tardías que conducen a la ceguera. Existe evidencia de adecuada calidad que la adición de adalimumab al tratamiento con inmunomoduladores comparado con placebo, reduce las recaídas por inflamación en pacientes con respuesta inadecuada a



corticoides e inmunomoduladores convencionales. Este efecto tiene alto potencial de incidir en la disminución de las complicaciones de la uveítis que conducen a la ceguera y afectan negativamente la calidad de vida del paciente.

- La tolerabilidad del adalimumab en pacientes con uveítis no infecciosa es comparable a la observada en otras indicaciones. Los eventos adversos (EA) más frecuentemente observados asociados con adalimumab comparado con placebo, en los pacientes con uveítis no infecciosa posterior o intermedia activa, fueron las infecciones. En este grupo se incluyen las infecciones del tracto respiratorio alto, como nasofaringitis y bronquitis, e infecciones del tracto urinario. La interrupción del tratamiento debido a un EA fue mayor en el grupo de adalimumab (9.9 %) que en el grupo de placebo (3.6 %). Las razones de interrupción del uso de adalimumab incluyeron infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplasias. El porcentaje de pacientes que tuvo al menos un EA grave posiblemente relacionado con el medicamento fue 5.4 % con adalimumab (n=6 casos, síndrome lúpico, desmielinización, tuberculosis, neumonía, infección de las vías respiratorias superiores y glioblastoma) y 1.8 % con placebo (un caso de hepatitis aguda y un caso de pielonefritis aguda con sepsis).
- Teniendo en cuenta, por un lado, los datos de eficacia en términos de reducción de recaídas en comparación con el placebo en pacientes que fracasan con corticosteroides orales (reducción del 50 %, diferencia absoluta del 24 %) en ensayos clínicos y en segundo lugar los datos de tolerancia, se espera un impacto directo en la morbilidad, así como un impacto potencial en la calidad de vida del paciente.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI aprueba el uso de adalimumab en el tratamiento de pacientes adultos con uveítis no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores; según lo establecido en el Anexo N° 01. Debido a que la cantidad del efecto puede considerarse moderada y no existen datos a largo plazo, la vigencia del presente dictamen preliminar es de un año, tiempo en el que se recogerá información directa de los efectos en los pacientes que lo utilicen. 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 el tratamiento de pacientes adultos con uveítis no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Iván Roger Bermúdez Maldonado, médico oftalmólogo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - Red Asistencial Almenara, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico adalimumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Prestacional Almenara:

P	Paciente adulto con diagnóstico de uveítis intermedia no infecciosa con respuesta inapropiada a corticoides y metotrexato. Riesgo de pérdida visual
I	Corticoide y metotrexato con adalimumab
C	Corticoide y metotrexato sin adalimumab
O	Remisión clínica y seguridad

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con el Dr. Iván Roger Bermúdez Maldonado del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y 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 las 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:

P	Pacientes adultos con uveítis no infecciosa con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores
I	Adalimumab + corticoides o inmunomoduladores
C	Ciclofosfamida + corticoides
O	Eficacia (agudeza visual, signos de actividad, tiempo hasta falla de tratamiento) Eventos adversos Calidad de vida (cuestionario NEJ, VEQ 25)





B. ASPECTOS GENERALES

La uveítis es una inflamación de la capa intermedia del globo ocular que comprende el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. En función del compromiso de estas partes anatómicas, la uveítis se puede clasificar en anterior, intermedia y posterior. La uveítis anterior es la inflamación de la cámara anterior y es la forma más común de uveítis (Chang 2005). La uveítis intermedia se caracteriza por la presencia de células inflamatorias en el humor vítreo (pars planitis, posterior ciclitis, e hialitis). La uveítis posterior se define por la inflamación de la retina o coroides (coroiditis, corioretinitis, retinitis), y la forma extensa de uveítis que involucra a las tres partes de la úvea se denomina panuveítis (Jabs 2005). Los pacientes con uveítis posterior o panuveítis tienden a sufrir un compromiso visual más severo que aquellos con uveítis anterior (Durrani 2004). Comparado con la uveítis posterior, los pacientes con panuveítis tienden a tener peor pronóstico (Durrani 2004).

La ceguera legal es un término definido por Estados Unidos y otros países para determinar a aquellas personas elegibles de recibir compensaciones por discapacidad. Una persona es considerada con ceguera legal si tiene agudeza visual de 20/200 o menos en el mejor ojo y con la mejor corrección (con lentes) (Lee 2017). La uveítis es la quinta causa más común de pérdida de la visión en los países de altos ingresos, causando entre el 5 % al 20 % de ceguera legal (Durrani 2004; Nussenblatt 1990). En los países de bajos ingresos, la uveítis causa entre el 2.4 % y 24 % de ceguera legal. Un reciente estudio transversal realizado en California, Estados Unidos, reportó que la incidencia de uveítis se había triplicado desde su última estimación, con un valor de 52.4 por 100,000 personas por año (Gritz 2004). La uveítis posterior sola representa entre el 15 % y 22 % de todos los casos de uveítis en los Estados Unidos y produce el 10 % de los casos con ceguera legal en los Estados Unidos (Suttorp-Schulten 1996).

La uveítis frecuentemente está asociada con otras patologías sistémicas, especialmente las enfermedades infecciosas e inflamatorias, pero también puede aparecer como un proceso aislado. Las causas infecciosas incluyen enfermedades bacterianas o por espiroquetas, infecciones fúngicas y parasitarias. Dentro de las enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas con uveítis se incluyen la espondiloartrosis, la sarcoidosis, la artritis idiopática juvenil, la artritis psoriásica, la enfermedad inflamatoria del intestino (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn) y la enfermedad de Behçet entre otras (Rothova 1996 y Durrani 2004). Otras causas incluyen traumatismos, cirugías, inducidas por lentes o medicamentos (Durrani 2004).

Los síntomas incluyen visión borrosa, manchas flotantes y algunas veces dolor y enrojecimiento. Las consecuencias que conducen a la pérdida potencial de la visión incluyen las complicaciones tempranas, como el edema macular cístico (hinchazón de la retina) y opacificación o turbidez del vítreo por restos celulares inflamatorios; y las

complicaciones tardías como las cataratas, el glaucoma (daño del nervio óptico por incremento de la presión intraocular) y el daño irreversible de la retina (Guly 2010).

El tratamiento de la uveítis no infecciosa depende de la localización anatómica de la inflamación y es independiente de su etiología. En general, se emplean inicialmente corticoides para controlar rápidamente la inflamación; la cual es con frecuencia alcanzada, pero no es curativa y su uso crónico está asociado con serios efectos adversos sistémicos y oculares (cataratas, glaucoma, retinopatía y activación del virus de herpes simple) (van Staa 2000 y Huscher 2009). Debido a esto, es ideal que los pacientes disminuyan progresivamente las dosis de corticoides hasta no requerirlo, pero sin sufrir recurrencias.

En caso de falla de la terapia con corticosteroides orales, o en caso de necesidad de preservar la cortisona, se usa terapia inmunomoduladora más agresiva. El objetivo del tratamiento es el control de la inflamación sin corticoides incluso después de discontinuar la terapia inmunomoduladora (Durrani 2011). Los inmunomoduladores se reservan para los casos bilaterales que requieren dosis orales de corticoides mayores de 10 mg/día de prednisona (Jabs 2000). En este grupo se incluyen a los antimetabolitos, como el metotrexato, azatioprina, o micofenilato mofetil; agentes alquilantes como ciclofosfamida o clorambucil; o inhibidores de la calcineurina como ciclosporina o tacrolimus. La elección del agente se hace de manera escalonada y en base a la respuesta al tratamiento. Si el paciente continúa con inflamación activa recurrente o crónica, o desarrolla intolerancia o efectos adversos, se requiere usar otras alternativas terapéuticas. En este grupo se incluyen diversos medicamentos con variado nivel de evidencia como los biológicos.

En EsSalud se cuenta con los biológicos adalimumab y tocilizumab para varias enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas con uveítis y que han fallado a terapia convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y otras terapias biológicas. Por ejemplo, adalimumab ha sido aprobado para pacientes con artritis psoriásica refractarios a terapia convencional y a etanercept e infliximab (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 044-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017), para pacientes con espondilitis anquilosante y falla al tratamiento con dos anti-TNFs (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 088-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016) y para casos de enfermedad de Crohn severa con falla al tratamiento con infliximab (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016). También se cuenta con tocilizumab para artritis idiopática juvenil en pacientes que fallaron al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y FARME (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 059-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016).

Sin embargo, la uveítis no infecciosa puede asociarse a otras enfermedades sistémicas autoinmunes y no autoinmunes, así como a otras causas que incluyen condiciones restringidas a los ojos. Para estos casos, en EsSalud solo se dispone de corticoides y FARME convencionales. Sin embargo, si estos pacientes fallan al tratamiento con estos



medicamentos, en EsSalud no se dispone de otras opciones terapéuticas como los inhibidores de los factores de necrosis tumoral (anti-TNF, por sus siglas inglés), considerados como agentes de tercera línea. Es por ello que el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del anti-TNF adalimumab en pacientes adultos con uveítis no infecciosa con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

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.



Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis; y en que no han tenido una respuesta adecuada a corticoides o tienen necesidad de evitar el uso de corticoides. La agencia de Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó esta indicación desde el 2002 y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) lo hizo al año siguiente 2003.

Los eventos adversos más comúnmente reportados con el uso de adalimumab son las infecciones del tracto respiratorio superior como la nasofaringitis y sinusitis. También son frecuentes las reacciones en el sitio de la inyección, la cefalea y el dolor del músculo esquelético.



Adalimumab está asociado con un incremento del riesgo de infecciones serias que conducen a la hospitalización o muerte, incluyendo la tuberculosis (TBC), sepsis bacteriana, infecciones fúngicas invasivas (como la histoplasmosis) y otras infecciones causadas por patógenos oportunistas. Adalimumab debe ser discontinuado si el paciente desarrolla una infección seria o sepsis durante el tratamiento. Antes de empezar a recibir adalimumab, los pacientes deben ser evaluados con pruebas para determinar TBC latente; si son positivos, deben empezar tratamiento para TBC antes de empezar adalimumab. Igualmente, los pacientes deben ser monitoreados durante todo el tratamiento con adalimumab para detectar TBC activa (FDA).

El uso de adalimumab está asociado a malignidades, algunas fatales han sido reportadas en niños y adolescentes tratados con este anti-TNF. Se han reportado casos postmarketing de linfoma hepatoesplénico de células T, un tipo raro de linfoma de células T, en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad intestinal inflamatoria tratados con anti-TNF incluyendo adalimumab (FDA).

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

Para el tratamiento de la uveítis en adultos, se recomienda usar adalimumab a la dosis inicial de 80 mg por vía subcutánea, seguida de 40 mg cada dos semanas empezando después de la primera semana de haber administrado la dosis inicial.



Existe experiencia limitada en el uso aislado de adalimumab. Adalimumab es usado generalmente en combinación con corticoides o con otros agentes no biológicos inmunomoduladores. Los corticoides pueden ser progresivamente disminuidos después de las dos primeras semanas de tratamiento.



Considerando las dosis remendadas, el precio de adalimumab disponible en la página del observatorio de Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú (DIGEMID) es de S/ 2,580.00 por un inyectable de 40 mg; se requieren alrededor de 28 inyectables para el tratamiento de un año. El costo total del tratamiento con adalimumab por seis meses asciende a S/ 72,240.00 por paciente.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de pacientes adultos con uveítis no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la FDA, EMA y DIGEMID. Posteriormente, se revisaron las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés y la intervención.

Términos de búsqueda:

- Uveítis intermedia no infecciosa: Noninfectious [All Fields] AND ("uveitis"[MeSH Terms] OR "uveitis"[All Fields] OR "Uveitis, Intermediate"[Mesh] OR "Uveitis, Posterior"[Mesh] OR "Uveitis"[Mesh]).
- Adalimumab: "adalimumab"[MeSH Terms] OR adalimumab [Text Word].

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente subsección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.



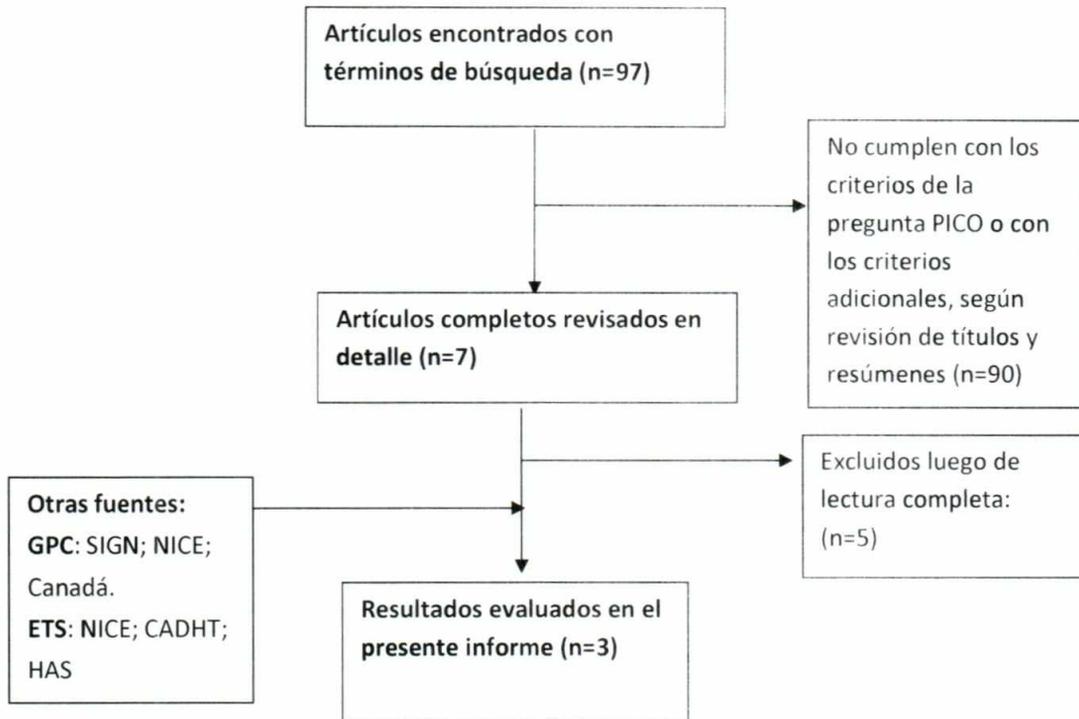
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o metaanálisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de pacientes adultos con uveítis no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:

Guías de práctica clínica (GPC):

No se identificó alguna GPC sobre uveítis



Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- NICE 2017 – “Adalimumab and dexamethasone for treating non-infectious uveitis Technology appraisal guidance”. July 2017.

Estudios primarios:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:



- Jaffe et al 2016 - Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis (estudio Visual I).
- Dong Nguyen et al 2016 - Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

NICE 2017 – Adalimumab and dexamethasone for treating non-infectious uveitis Technology appraisal guidance

En esta ETS se recomienda el uso de adalimumab como una opción de tratamiento para la uveítis no infecciosa del segmento posterior del ojo en los adultos con respuesta inadecuada a los corticoides solamente si se cumplen todas las siguientes condiciones:

- Enfermedad activa, es decir inflamación actual en el ojo y
- Respuesta inadecuada o intolerancia a los inmunosupresores y
- Enfermedad sistémica o ambos ojos están afectados (o un ojo está afectado y el segundo tiene pobre agudeza visual) y

- Empeoramiento de la visión con alto riesgo de ceguera (por ejemplo, riesgo de ceguera similar a las personas con edema macular).

Se debe suspender el uso de adalimumab en pacientes con uveítis no infecciosa del segmento posterior del ojo con respuesta inadecuada a corticoides si existe una de las siguientes condiciones:

- Lesiones activas nuevas inflamatorias corioretinales, lesiones vasculares inflamatorias en la retina, o ambas.
- Incremento de dos grados en la turbidez del humor vítreo o de la celularidad de la cámara anterior, o empeoramiento de la agudeza visual mejor corregida por tres o más líneas de 15 letras.

El objetivo de esta ETS era evaluar la costo-efectividad de adalimumab en comparación con otras intervenciones disponibles: inyecciones de corticoides e implantes, inmunosupresores sistémicos, inhibidores de TNF-alfa (como infliximab), metotrexate intravitreal y mejor tratamiento de soporte. Sin embargo, solo había evidencia clínica para las intervenciones comparadas con placebo y no entre ellas tal como se había planteado la pregunta de esta ETS. Se incluyeron los estudios VISUAL I y VISUAL II que compararon adalimumab con placebo y el estudio HURON que evaluó la eficacia de los implantes intravitreal de dexametasona.

Con la evaluación de la información procedente de estos estudios, el comité evaluador de NICE consideró que existía evidencia de que tanto adalimumab y dexametasona eran tratamientos clínicamente efectivos, debido a que las mejoras fueron significativas en los desenlaces primarios de los ensayos VISUAL. Estos estudios serán descritos en la sección de estudios primarios, pero presentamos sus resultados principales acá. El desenlace primario de los estudios VISUAL era un desenlace compuesto, del tiempo hasta la falla del tratamiento, en el que falla al tratamiento estaba compuesto por varios desenlaces. El hazard ratio [HR] de falla al tratamiento con adalimumab comparado al placebo fue 0.50, IC 95 % 0.36-0.70 en el estudio VISUAL I; y HR=0.57, IC 95 % 0.39-0.84 en el estudio VISUAL II. En el estudio HURON (RR de la puntuación de la turbidez del vítreo [RR] 4.0, IC 95 % 2.0 - 7.6 a las ocho semanas; y RR 2.2, 95 % CI 1.1 - 4.1 a las 26 semanas). Con estos resultados se consideró que existía evidencia que tanto adalimumab como dexametasona eran tratamientos clínicamente efectivos para mejorar la agudeza visual, el grado de afectación de la celularidad de la cámara anterior y de la turbidez del humor vítreo. Sin embargo, no había evidencia de efectos de beneficio a largo plazo, la duración del seguimiento fue de 80 semanas en los estudios VISUAL.

Modelo económico

La evaluación económica tenía problemas relacionados con la falta de evidencia de efectos de beneficio (utilidades) para los cuales se tuvieron que incluir supuestos. El modelo económico buscó modelar la tasa de ceguera, pero ninguno de los ensayos reportó el número de pacientes con ceguera permanente. Los evaluadores decidieron



considerar la opinión de los expertos clínicos para determinar a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de ceguera (enfermedad severa), el cual incluye a personas con edema macular, afectación bilateral (ambos ojos) o con enfermedad sistémica. Además, los evaluadores de NICE notaron que la mayoría de los pacientes de los estudios VISUAL (más del 90 %) tenían uveítis bilateral enfermedad sistémica no infecciosa. Para determinar las tasas de ceguera se usaron datos de estudios retrospectivos, pero debido a que no eran uniformes, el comité evaluador de NICE acordó que las personas con edema macular y enfermedad bilateral tenían la mayor tasa de riesgo de ceguera. Por otro lado, no hay evidencia de remisión de la uveítis, pero el grupo evaluador de NICE consideró que era razonable asumir que al menos algunas personas podrían tener remisión de la enfermedad después del tratamiento con adalimumab.



El modelo económico de Markov incluyó cuatro estados de salud: en tratamiento, con falla del tratamiento, con ceguera permanente y muerte. La evaluación de la costo-efectividad se realizó para estos estados, pero guardando correspondencia con la evidencia disponible, es decir, adalimumab para enfermedad activa (estudio VISUAL I), adalimumab para enfermedad inactiva (VISUAL II), y el implante intravitreal de dexametasona para enfermedad activa (HURON). En el análisis de la costo-efectividad se usaron los supuestos preferidos para enfermedad severa (edema macular y enfermedad sistémica con afectación ocular bilateral), para los cuales se estimó altas tasas de ceguera, inclusión de los valores de las utilidades y la remisión ocasional.



Para los pacientes con uveítis no infecciosa activa, los evaluadores de NICE estimaron que el ICER con el tratamiento con adalimumab estaba entre £23,688 y £37,279 por años de vida ajustados a calidad (QALY, por su sigla en inglés) ganado, y notó que probablemente sería menor, debido a que la tasa de ceguera haya sido probablemente subestimada en los pacientes con pérdida progresiva de la agudeza visual. Sin embargo, para los pacientes con uveítis no infecciosa inactiva, los evaluadores de NICE notaron que todos los ICER en todos los escenarios de análisis estaban por encima de £80,000 per QALY ganado, el cual fue considerado por encima del rango normalmente considerado como un uso costo-efectivo de los recursos del NHS. Con estos resultados del análisis económico, el comité de NICE concluyó que el uso de adalimumab era más costo efectivo en pacientes con uveítis del segmento posterior no infecciosa activa, y no para la inactiva.

Tanto para adalimumab y dexametasona, el comité evaluador de NICE reconoció la falta de evidencia respecto a desenlaces clínicos relevantes a mayor plazo de la terapia para la uveítis no infecciosa. Sin embargo, la evidencia clínica disponible era adecuada para tomar decisiones y concluyó que:

- El tratamiento con adalimumab probablemente tendría un efecto en la futura tasa de ceguera, aunque la extensión de este efecto era incierta.
- La pérdida de la utilidad de la ceguera en ambos ojos era probablemente más alta que la ceguera de un solo ojo.

Para adalimumab, los evaluadores de NICE concluyeron que los escenarios que tomaban en cuenta tanto el potencial efecto de la ceguera como el beneficio adicional de remisión eran los más apropiados para la toma de decisiones y que era razonable asumir que al menos la enfermedad de algunas personas podría remitir después del tratamiento.

El comité de NICE notó que el efecto indeseado (desutilidad) de la ceguera monocular no había sido modelado. Más tarde el comité discutió el efecto de la ceguera dependiendo de si era unilateral, el cual no fue capturado en el modelo. Basado en su experiencia previa con evaluaciones de enfermedades de los ojos, la pérdida de la utilidad por la ceguera en ambos ojos era probablemente más alta que en la enfermedad unilateral

Los evaluadores de NICE acordaron que el tratamiento con adalimumab y con el implante de dexametasona serían más costo-efectivas en aquellos pacientes con alto riesgo de ceguera permanente, y se acordó que la presencia de enfermedad bilateral con edema macular era un proxy útil (representante) de ello. Sin embargo, notaron que el edema macular no era el único precursor de ceguera. El comité de NICE también reconoció que las personas con enfermedad unilateral en el ojo con mejor visión están también con alto riesgo de ceguera permanente si ellos tienen pobre agudeza visual en el otro ojo.

El comité evaluador de NICE tomó en cuenta la falta de opciones de tratamiento disponibles para este subgrupo de pacientes con enfermedad severa, la evidencia de los estudios VISUAL y la opinión de los clínicos expertos acerca de los efectos adversos asociados con los tratamientos actuales. Tomando en conjunto todo, el comité evaluador de NICE recomendó adalimumab como un medicamento costo-efectivo para adultos con uveítis no infecciosa activa del segmento posterior del ojo.

ii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Jaffe et al 2016 - Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis (estudio Visual I)

Este fue un ECA de fase III, controlado con placebo que tuvo como objetivo examinar la eficacia de adalimumab como un agente ahorrador de corticoides en pacientes adultos con uveítis no infecciosa y activa.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad \geq 18 años.
- Diagnóstico de uveítis no infecciosa intermedia, posterior o panuveítis.
- Enfermedad activa definida por la presencia de al menos uno de los siguientes criterios al menos en un ojo, a pesar del tratamiento de mantenimiento por al menos dos semanas con prednisona (o equivalente) con una dosis entre 10-60 mg/día. Estos son los criterios de actividad:
 - o Lesión activa, inflamatoria, corioretiniana y/o vascular retiniana.

- Inflamación de la cámara anterior (celularidad Tyndal $\geq 2+$).
- Inflamación del vítreo (bruma del vítreo $\geq 2+$) de acuerdo a los criterios de la *National Eye Institute*.

Los criterios de exclusión fueron:

- Uveítis anterior aislada.
- Antecedentes de fallas a corticoides orales a dosis altas.
- Uveítis de causa infecciosa.
- Sin evaluación de fondo de ojo:
 - Contraindicación a las soluciones midriáticas para dilatar la pupila.
 - Opacidad de la córnea o cristalino que impide la visualización.
- Presión intraocular ≥ 25 mm Hg y recibiendo al menos dos tratamientos para el glaucoma o con signos de lesión del nervio óptico debido al glaucoma.
- Una uveítis intermedia o una panuveítis con signos de uveítis intermedia (por ejemplo, antecedentes o presencia de "témpanos de hielo" o "huevos de hormiga") y síntomas y/o hallazgos en RMN que sugieran la existencia de una enfermedad desmielinizante como la esclerosis en placas. Todos los pacientes con una uveítis intermedia o con panuveítis con signos de uveítis intermedia debían tener una RMN cerebral dentro de los 90 días previos a ser incluidos en el estudio.
- Antecedentes de tratamientos o tratamientos concomitantes específicos:
 - Antecedentes de exposición a un anti-TNF alfa o a un tratamiento biológico.
 - Tratamiento con un inmunosupresor y/o tratamiento concomitante con un inmunosupresor que no sea metotrexato, ciclosporina, micofenolato mofetil (o equivalente), azatioprina o tacrolimus.
- Tratamiento actual o anterior con clorambucil.
- Tratamiento con implantes de corticoides en los tres años precedentes o haber tenido complicaciones asociadas a los dispositivos, o con retiro del dispositivo dentro de los 90 días previos a ser incluido en el estudio.
- Tratamiento con corticoides intra o periorbitales dentro de los 30 días previos a la inclusión en el estudio.

En este estudio se incluyeron a 223 pacientes, los cuales fueron asignados mediante aleatorización estratificada por tratamiento inmunosupresor basal 1:1 a recibir adalimumab (n=112) (dosis de inducción de 80 mg subcutánea (SC) en la semana 0, luego 40 mg SC cada dos semanas, o placebo (n=111) (administración SC de un placebo en la semana 0 y luego cada dos semanas). La duración del tratamiento se planeó por un máximo de 80 semanas o hasta la aparición de 138 eventos de recaída, según criterio principal del estudio

Todos los pacientes debían recibir 60 mg de corticoides vía oral por 10 días durante dos semanas con el fin de reducir la actividad de la uveítis. Luego se reducían las dosis de corticoides según un protocolo preespecificado hasta interrumpirse en la semana 15. Los pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor a dosis estables desde por lo menos



28 días antes de ser incluidos en el estudio, podían continuar su tratamiento durante el estudio.

El desenlace principal de eficacia fue el tiempo hasta la recaída en al menos un ojo definida por la presencia de al menos uno de los siguientes criterios:

- Presencia de nuevas lesiones inflamatorias en la semana seis o después de la semana seis.
- Aumento de la celularidad de la cámara anterior en dos grados de la celularidad de Tyndal, después de la semana seis.
- Aumento de la turbidez del humor vítreo después de la semana seis.
- Disminución de agudeza visual mejor corregida por 15 o más letras, usando el cartel de estudio de la retinopatía diabética con tratamiento temprano, a la semana seis o después de la semana seis.

A la semana seis se consideraba recaída si la celularidad en la cámara anterior y la turbidez del humor vítreo no disminuyeron en 0.5+ o menos grados.

La hipótesis principal de estudio fue que la tasa de recaída a los seis meses es 70 % en el grupo placebo y 50 % en el grupo de adalimumab. Se calculó que era necesario 138 eventos en alrededor de 234 pacientes para mostrar una diferencia en los grupos según la prueba de *log-rank* de 5 % con un poder del 90 %.

De los 223 pacientes, se excluyeron a seis (cinco del grupo placebo y uno del grupo de adalimumab) del análisis. Entre los 117 pacientes incluidos en el análisis, solo 16 (7.4%) pacientes completaron las 80 semanas de tratamiento sin una recaída y 32 (14.7%) terminaron el estudio con una duración de tratamiento inferior a las 80 semanas.

El número de pacientes que abandonaron fue 18 (16.4 %) en el grupo de adalimumab y de 7 (6.5 %) en el grupo de placebo. El principal motivo fue un EA (9.1 % en el grupo de adalimumab y 2.8 % en el grupo de placebo).

La media de edad de los pacientes incluidos fue 42.7 años. El 90.8 % de los pacientes tenían afectados los dos ojos, con una uveítis intermedia en el 21.7 % de los pacientes, posterior en el 33.6 % y panuveítis en el 44.7 % de ellos. La duración promedio de la enfermedad fue 3.8 años. Un 37 % de las uveítis fueron idiopáticas. Las causas más frecuentes de la uveítis fueron la coriorretinopatía de Birdshot (20.3 %) y el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (11.5 %). Se observaron también algunos pocos casos de uveítis asociadas a sarcoidosis (8 %) y enfermedad de Behçet (7 %).

Al momento de la inclusión en el estudio, el 31 % de los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor (micofenolato mofetil o equivalente (11.5 %), ciclosporina (6 %), metotrexate (9.7 %) y azatioprina (3.7 %)).



Tiempo hasta falla del tratamiento

El porcentaje de pacientes que tuvieron una recaída fue menor en el grupo de adalimumab que en el grupo de placebo (54.5 % versus 78.5%, HR=0.50, IC 95 %: 0.36-0.70, p<0.001). La mediana del tiempo de recaída fue mayor en el grupo de adalimumab (5.6 meses) que en el en el grupo placebo (3.0 meses).

Signos de actividad de la enfermedad: turbidez del humor vítreo, nuevas lesiones inflamatorias, aumento de la celularidad y agudeza visual

Asimismo, los pacientes tratados con adalimumab tuvieron significativamente menor riesgo de falla del tratamiento por turbidez del humor vítreo (HR=0.32; IC 95 %: 0.18-0.58; P<0.001), nuevas lesiones inflamatorias activas (HR=0.38; IC 95 %: 0.21-0.69; P=0.001), aumento de la celularidad de la cámara anterior (HR=0.51; IC 95 %: 0.30-0.86; P=0.01), o empeoramiento de la mejor agudeza visual corregida (HR=0.56; IC 95% CI: 0.32-0.98; P=0.04).

Desenlaces secundarios

Adalimumab fue superior al placebo en los primeros tres criterios secundarios de juicio jerárquico, a saber:

1. la variación en cada ojo entre el mejor puntaje alcanzado antes de la semana 6 y la última visita del estudio en términos de:
 - Inflamación de la cámara anterior medida por Tyndall celular.
 - Inflamación del humor vítreo medido por hialita,
 - Agudeza visual corregida mejorada (AVMC) expresada en términos de logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR).
2. La demora en al menos un aspecto del ojo de edema macular, juzgado por el grosor macular central mediante tomografía de coherencia óptica (TCO) que ocurre en la semana seis o después de la semana seis.

Efectos adversos

Un alto porcentaje de pacientes sufrieron eventos adversos (EA) en ambos grupos de tratamiento. El 84,7 % de los pacientes del grupo de adalimumab y el 78,6 % de los pacientes del grupo placebo sufrieron un EA. Sin embargo, los autores consideraron relacionado con el tratamiento al 40.5 % de los pacientes del grupo de adalimumab y en el 31.3 % de los pacientes del grupo de placebo.

Los EA que se consideraron al menos posiblemente relacionados con el tratamiento más frecuentemente fueron: (% con adalimumab versus % con placebo).

- Nasofaringitis (7.2 % versus 0.9 %)
- Fatiga (4.5 % versus 1.8 %)
- Dolor de cabeza (3.6 % versus 0.9 %)
- Bronquitis (3.6 % versus 0 %)

- Artralgia (2.7 % versus 3.6 %)
- Infecciones respiratorias superiores (2.7 % versus 0.9 %)
- Prurito (2.7 % versus 0.9 %)
- Dolor en el sitio de la inyección (1.8 % versus 2.7 %)

Los casos de infección del tracto urinario se reportaron en el 6.3 % de los pacientes con adalimumab frente al 0% en el grupo placebo. Estos EA no se consideraron al menos posiblemente relacionados con el tratamiento.

La interrupción del tratamiento debido a un EA fue mayor en el grupo de adalimumab (9,9 %) que en el grupo de placebo (3,6 %). Sin embargo, los autores consideraron que en el grupo de adalimumab, siete de 11 EA estaban relacionados con el tratamiento (un caso de los siguientes: síndrome lúpico, desmielinización, tuberculosis, fatiga/malestar, prueba positiva de *Mycobacterium Tuberculosis*, visión borrosa/disminución de la agudeza visual y glioblastoma), y en el grupo de placebo, se consideró un solo caso de cuatro EA relacionado con el tratamiento (un caso de hepatitis aguda).

El porcentaje de pacientes que tuvo al menos un EA grave posiblemente relacionado con el estudio fue del 5,4 % con adalimumab (un caso de: síndrome lúpico, desmielinización, tuberculosis, neumonía, infección de las vías respiratorias superiores y glioblastoma) y 1.8 % con placebo (un caso de hepatitis aguda y pielonefritis aguda/sepsis respectivamente). El porcentaje de efectos adversos graves posiblemente relacionados con la prednisona fue del 1.8 % en ambos grupos.

Dong Nguyen et al 2016 - Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial

Este fue un ECA de fase III, doble ciego, cuyo objetivo fue comparar la eficacia de adalimumab con placebo en prevenir la reactivación de la uveítis no infecciosa intermedia, posterior o panuveítis, controladas con corticoides.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes ≥ 18 años, con uveítis no infecciosa intermedia, posterior o panuveítis.
- Uveítis inactiva desde por lo menos 28 días con corticoterapia con prednisona vía oral a una dosis ≥ 10 mg/día, definida por los siguientes tres criterios en los dos ojos:
 - o Ninguna lesión activa, inflamatoria o corioretinina y/o retiniana vascular y
 - o Ausencia de inflamación de la cámara anterior (celularidad Tyndall $\leq 0,5+$) y
 - o Ausencia de inflamación de la cámara posterior (neblina $\leq 0,5+$)
- Necesidad de tratamiento oral con prednisona a una dosis entre 10 mg/día y 35 mg/día (o equivalente). No debe haber un aumento de la dosis dentro de los 28 días ni una disminución de la dosis en los 14 días precedentes al inicio del estudio.

Participaron 229 pacientes, los cuales fueron aleatorizados a recibir adalimumab (n=115) a las mismas dosis que el estudio VISUAL I, y a placebo (n=114). De estos 229 pacientes, tres pacientes del grupo placebo fueron excluidos del análisis: dos por razones de no seguimiento de buenas prácticas y uno por datos de fuentes no explotables en el criterio de eficacia, lo que resultó en la población de intención a tratar (ITT) análisis de 226 pacientes.

De los 226 pacientes, 47 (20.8 %) completaron 80 semanas de tratamiento libre de recaída y 43 (19.0 %) completaron el estudio libre de recaída con una duración de tratamiento de menos de 80 semanas.

Fueron 30 pacientes que interrumpieron el estudio prematuramente: 16 (14.4 %) en el grupo de adalimumab y 14 (12.2 %) en el grupo de placebo. La razón principal para suspender el tratamiento fue la ocurrencia de un evento adverso (8.7 % vs 6.3 % respectivamente en los grupos de adalimumab y placebo).

Las características de la enfermedad fueron comparables entre grupos. Los pacientes incluidos tenían una edad media de 42.5 años, principalmente mujeres (61,1 %). En el 95.6 % de los casos, la uveítis no infecciosa afectó ambos ojos. La distribución del tipo de uveítis no infecciosa fue la siguiente: intermedia (20.8 %), posterior (32.3 %) y panuveítis (45.6 %). Las etiologías más frecuentes (> 10 %) de las uveítis fueron el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (22.6 %), la sarcoidosis (14.2 %) y la corioretinopatía de Birdshot (13.3 %). En el 30.5 % de los casos, la uveítis fue idiopática. La duración promedio de la enfermedad fue de 61.2 meses (5.1 años) y algo más de la mitad de los pacientes tuvo al menos dos recaídas en los 12 meses previos a la inclusión (58.4 %).

El porcentaje de pacientes que tuvieron una recaída fue más bajo en el grupo de adalimumab que en el grupo de placebo (39.1 % versus 55.0 %, HR=0.57, IC 95 %: 0.39,-0.84, p=0.004). La mediana del tiempo hasta el inicio de la recaída no se alcanzó en el grupo adalimumab, mientras que fue de 8,3 meses en el grupo placebo.

Eventos adversos

Se reportaron EA en el 91.3 % de los pacientes del grupo de adalimumab y en el 84.2% de los pacientes en el grupo de placebo. Pero, los autores consideraron que estaba posiblemente relacionado con el tratamiento solo el 55.7 % de los pacientes en el grupo de adalimumab y en el 45.6 % de los pacientes en el grupo de placebo.

Los EA que se consideraron al menos posiblemente relacionados con el tratamiento más frecuentemente fueron (% con adalimumab versus % con placebo):

- Dolor en el sitio de inyección (7.0 % versus 7.9 %)
- Nasofaringitis (5.2 % versus 5.3 %)
- Aumento en ALT (5.2 % versus 0 %)
- Aumento de la tasa ASAT (4.3 % versus 0 %)
- Dolor de cabeza (3.5 % versus 5.3 %)

- Infección del tracto urinario (3.5 % versus 3.5 %)
- Erupción en el sitio de inyección (3.5 % versus 0.9 %)
- Dolor en las extremidades (3.5 % versus 0.9 %)
- Infección respiratoria superior (3.5 % versus 0.9 %)
- Fatiga (2.6 % versus 4.4 %)
- Artralgia (2.6 % versus 0.9 %),
- Dermatitis alérgica (2.6 % versus 0.9 %)
- Eccema (2.6 % versus 0 %)
- Parestesia (2.6 % versus 0.9 %)
- Insomnio (2.6 % versus 0 %)



El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento fue numéricamente superior en el grupo de adalimumab (8.7 %) que en el grupo placebo (6.1 %), aunque no se conoce si esta diferencia fue estadísticamente diferente. Sin embargo, los autores consideraron que cuatro de diez casos en el grupo de adalimumab estaban relacionados posiblemente con el tratamiento, con un caso de cada uno de los siguientes: prueba positiva al *Mycobacterium tuberculosis*, neutropenia, esteatosis hepática y dermatitis) y cuatro de siete pacientes en el grupo placebo con un caso de los siguientes: prueba positiva al *Mycobacterium tuberculosis*, eritema macular, daltonismo adquirido y dermatitis alérgica. Se reportaron cuatro pacientes infectados con *Mycobacterium tuberculosis* (tres pacientes del grupo de adalimumab y un paciente del grupo placebo). Así como dos casos de sarcoidosis pulmonar (un paciente en cada grupo).



El porcentaje de pacientes con al menos un EA grave posiblemente relacionado con el tratamiento estudiado fue 1.7 % con adalimumab (un caso de neumonía por *Legionella* y un caso de neutropenia) y 1.8 % con placebo (un caso de crisis hipertensiva y uno de amigdalitis). El porcentaje de EA graves posiblemente relacionado con la prednisona fue del 0 % en el grupo adalimumab y 2.6 % en el grupo placebo.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia en relación a la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de pacientes adultos con uveítis no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores. Así, la búsqueda de la literatura médica científica identificó una ETS realizada por NICE y dos ensayos de fase III de adalimumab, controlados comparados con placebo, en pacientes adultos con uveítis no infecciosa activa (estudio VISUAL I), e inactiva (estudio VISUAL II). No se identificaron GPC del manejo de la uveítis.

En ambos estudios VISUAL, todos los pacientes recibieron corticosteroides orales a dosis altas constantes en el día 0 y durante dos semanas para inactivar la uveítis. Luego las dosis de los corticoides se redujeron gradualmente, de acuerdo con un protocolo pre-especificado y fue suspendido en la semana 15 (VISUAL I) o en la semana 19 (VISUAL II). Asimismo, los pacientes que recibían terapia inmunosupresora a dosis estable hasta al menos antes de 28 días antes de la inclusión al estudio, continuaron con el tratamiento por la duración del estudio. La duración del estudio VISUAL fue de hasta 80 semanas o hasta la ocurrencia de 138 eventos de recaída (desenlace primario del estudio).

En el primer estudio VISUAL I que incluyó a pacientes con una respuesta inadecuada al tratamiento con corticosteroides orales, es decir enfermedad activa, el porcentaje de pacientes que recayeron a partir de la sexta semana de tratamiento fue menor en el grupo de adalimumab que en el grupo de placebo (54.5 % versus 78.5 %, una diferencia de 24.0 %, HR=0.50, IC 95 %: 0.36-0.70, $p<0.001$). La mediana del tiempo de recaída fue mayor en el grupo de adalimumab (5.6 meses) que en el grupo de placebo (3.0 meses), reflejando una diferencia de 2.6 meses a favor de adalimumab. Asimismo, se observaron diferencias en los desenlaces secundarios que incluyen medidas de variaciones de aspectos inflamatorios en cada ojo, así como en la demora en aparición de aspectos relacionados con el edema macular.

En el segundo estudio VISUAL II que incluyó a pacientes con uveítis inactiva pero dependiente de corticoides, el porcentaje de pacientes que recayeron fue más bajo en el grupo de adalimumab que en el grupo de placebo (39.1 % versus 55.0 %). Una diferencia menor a la observada en pacientes con enfermedad activa (15.9 %), HR=0.57, IC del 95 % 0.39-0.84, $p=0.004$). La mediana del tiempo hasta el inicio de la recaída no se alcanzó en el grupo adalimumab, mientras que fue de 8.3 meses en el grupo placebo. No se observó ninguna diferencia significativa en el primer desenlace secundario, es decir, el cambio en el rango de células Tyndall en la cámara anterior para cada ojo entre la inclusión y la última visita del estudio. Por lo tanto, los siguientes desenlaces secundarios no fueron analizados. En el segundo estudio VISUAL II en pacientes con uveítis no infecciosa inactiva, el efecto de adalimumab respecto a placebo en retrasar la falla al tratamiento, fue de menor magnitud que en los pacientes con enfermedad activa (24 % versus 16 %). Tampoco se observaron cambios en los otros desenlaces secundarios de variaciones de criterios de inflamación en cada ojo. Según estos datos de eficacia en

términos de reducción de las recaídas en comparación a placebo, adalimumab ofreció un mayor beneficio en pacientes que fracasan con corticosteroides orales y tienen enfermedad activa (reducción del 50 %, diferencia absoluta del 24 %) respecto a pacientes con uveítis inactiva (reducción de 43%, la diferencia absoluta de 16 %).

Esta mayor magnitud fue incluida en la evaluación económica realizada por NICE y que determinó su recomendación como un medicamento costo-efectivo. Los análisis de cálculo de los ICER favorecieron el uso de adalimumab para los pacientes con uveítis no infecciosa activa, mientras que, para los pacientes con uveítis no infecciosa inactiva, los evaluadores de NICE notaron que todos los ICER en todos los escenarios de análisis estaban por encima del rango normalmente considerado como un uso costo-efectivo de los recursos del NHS. Con estos resultados del análisis económico, el comité de NICE concluyó que el uso de adalimumab era más costo-efectivo en pacientes con uveítis del segmento posterior no infecciosa activa, y no para la inactiva.

La uveítis no infecciosa es una condición inflamatoria progresiva que se caracteriza por una disminución de la agudeza visual, la cual puede ser grave, llevando a la ceguera, lo que conduce a una discapacidad funcional y un marcado deterioro en la calidad de vida. La uveítis disminuye substancialmente la calidad de vida del paciente debido a que la pérdida de la función visual afecta la habilidad de las personas para realizar actividades cotidianas, estudiar o trabajar. Además, los pacientes con uveítis con frecuencia sufren de depresión y ansiedad y se sienten aislados debido a que ya no se sienten autosuficientes o ya no pueden sustentar a sus familias. Es por ello importante considerar dentro del enfoque terapéutico para los pacientes de interés de este dictamen, intervenciones que hayan demostrado capacidad de interrumpir el progreso inflamatorio de esta enfermedad.

Los pacientes de interés en esta evaluación presentan una condición inflamatoria que ha progresado a pesar del uso de corticoides e inmunomoduladores convencionales y para la cual ya no cuentan con opciones disponibles. El objetivo del tratamiento de la uveítis intermedia y posterior o panuveítis es tratar la inflamación para evitar las complicaciones del edema macular cístico, uno de los responsables de la ceguera. Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que adalimumab es superior a placebo en términos del porcentaje de pacientes que tuvieron una recaída a partir de la sexta semana en pacientes con uveítis intermedia, posterior o no infecciosa de panuveítis que fallaron a corticosteroides. A partir de los datos de ensayos de fase III de calidad moderada, adalimumab puede ser considerado como un tratamiento de tercera línea para la uveítis intermedia no infecciosa, la uveítis posterior y la panuveítis en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia con corticosteroides, en pacientes que requieren preservación de cortisona o en quienes la terapia con corticosteroides es inapropiada, en combinación o no a un inmunosupresor.

La tolerabilidad del adalimumab en pacientes con uveítis infecciosa es comparable a la observada en otras indicaciones. Los eventos adversos más frecuentemente observados asociados con adalimumab, comparado con placebo, en los pacientes con uveítis no infecciosa posterior o intermedia activa, fueron las infecciones. En este grupo se incluyen





las infecciones del tracto respiratorio alto, como nasofaringitis y bronquitis, e infecciones del tracto urinario. La interrupción del tratamiento debido a un EA fue mayor en el grupo de adalimumab (9,9 %) que en el grupo de placebo (3,6 %). Las razones de interrupción del uso de adalimumab incluyeron infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplasias (siete casos en el estudio VISUAL I de síndrome lúpico, desmielinización, tuberculosis, fatiga/malestar, prueba positiva de *Mycobacterium Tuberculosis*, visión borrosa/disminución de la agudeza visual y glioblastoma, comparado con un caso de hepatitis aguda en el grupo de placebo. El porcentaje de pacientes que tuvo al menos un EA grave posiblemente relacionado con el medicamento fue del 5,4 % con adalimumab (seis casos, síndrome lúpico, desmielinización, tuberculosis, neumonía, infección de las vías respiratorias superiores y glioblastoma) y 1,8 % con placebo (un caso de hepatitis aguda y pielonefritis aguda/sepsis respectivamente).



Teniendo en cuenta que la uveítis es una inflamación intraocular progresiva que produce pérdida de la función visual hasta la ceguera, con pérdida consecuente de la calidad de vida, la consideración de un agente que ha mostrado retrasar la inflamación, en pacientes que ya no responden al tratamiento habitual con corticoides y moduladores, es importante y relevante. Existen datos de eficacia de adalimumab en términos de reducción de recaídas por inflamación, en comparación con el placebo, en pacientes que fracasan con corticosteroides orales (reducción del 50 %, diferencia absoluta del 24 %) en ensayos clínicos. Además, los datos de tolerancia del adalimumab en pacientes con uveítis infecciosa es comparable a la observada en otras indicaciones. Es por ello, que adalimumab puede considerarse como una opción terapéutica importante en los pacientes con uveítis no infecciosa intermedia, posterior o panuveítis activa, que han tenido una respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores convencionales. Sin embargo, debido a la falta de datos a largo plazo y efecto directo en la calidad de vida, existe la necesidad de recoger información para corroborar sus efectos potenciales.



VI. CONCLUSIONES

- La uveítis es una inflamación de la capa intermedia del globo ocular que comprende el iris, el cuerpo ciliar y las coroides. Las causas no infecciosas incluyen principalmente a enfermedades sistémicas autoinmunes, además de traumatismos, cirugías, e inducción por lentes o medicamentos.
- La inflamación en la uveítis produce complicaciones que conducen a la pérdida potencial de la visión, estas incluyen a las complicaciones tempranas (edema macular cístico y turbidez del vítreo por restos celulares inflamatorios); y complicaciones tardías (cataratas, el glaucoma y el daño irreversible de la retina). La ceguera conduce a una discapacidad funcional y un marcado deterioro en la calidad de vida de los pacientes.
- El tratamiento habitual de la uveítis no infecciosa son los corticoides orales. Si el paciente presenta una respuesta inadecuada, se agregan medicamentos inmunosupresores. Sin embargo, eventualmente los pacientes permanecerán con enfermedad activa, o con intolerancia al tratamiento. Para ellos, en EsSalud no existen disponibles otras opciones de tratamiento. Por ello, el objetivo del presente dictamen es evaluar la eficacia y seguridad del inhibidor del TNF adalimumab en pacientes adultos con uveítis no infecciosa con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores.
- Adalimumab ha mostrado ser superior a placebo en términos de reducir las recaídas por inflamación en pacientes con una respuesta inadecuada al tratamiento con corticosteroides orales, es decir enfermedad activa. El porcentaje de pacientes que recayeron a partir de la 6ta semana de tratamiento fue menor en el grupo de adalimumab que en el grupo de placebo (54.5 % versus 78.5 %, una diferencia de 24.0 %, HR=0.50, IC 95 %: 0.36-0.70, p<0.001). La mediana del tiempo de recaída fue mayor en el grupo de adalimumab (5.6 meses) que en el grupo de placebo (3.0 meses), reflejando una diferencia de 2.6 meses a favor de adalimumab.
- La tolerabilidad del adalimumab en pacientes con uveítis infecciosa es comparable a la observada en otras indicaciones. Los eventos adversos más frecuentemente observados asociados con adalimumab, comparado con placebo, en los pacientes con uveítis no infecciosa posterior o intermedia activa, fueron las infecciones. En este grupo se incluyen las infecciones del tracto respiratorio alto, como nasofaringitis y bronquitis, e infecciones del tracto urinario.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI aprueba el uso adalimumab en pacientes adultos con uveítis



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 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



no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a 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 y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Este informe debe ser remitido al culminar el año de haber iniciado el uso del producto farmacéutico.

Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

- Oftalmoscopia indirecta con dilatación.
- Medición de la agudeza visual.
- Examen con Slit-lamp.
- Optical coherence tomografía.
- Evaluación de TBC activa.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):932-43

Chang JH, McCluskey PJ, Fracs F, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol*. 2005; 50:364-88.

Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) for reporting clinical data. -Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005; 150:509-16.

Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80:332-6.

Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:1159-62.

Guly CM, Forrester JV. Investigation and management of uveitis. *BMJ* 2010;341:c4976.

Patel AK, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Suhler EB, Thorne JE, et al. Risk of retinal neovascularization in cases of uveitis. *Ophthalmology* 2016; 123:646-54.

Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004;111(3):491-500.

Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *British Journal of Ophthalmology* 1996;80(9):844-8.

Lee SY, Mesfin FB. Blindness. 2017 Oct 9. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun.

Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica* 2004; 218:223-36.

Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica* 2004; 218:223-36.

Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:1159-62.

European Medicines Agency. Public Summary of Opinion on Orphan Designation. Dexamethasone (Intravitreal Implant) for the Treatment of Non-infectious Uveitis Affecting the Posterior Segment of the Eye. London: European Medicines Agency; 2010.

Office for National Statistics. Population Estimates for UK, England and Wales, Scotland and Northern Ireland. Newport: Office for National Statistics; 2016.

Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993-1000.

Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1119-24.



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



Durrani K, Zakka FR, Ahmed M, Memon M, Siddique SS, Foster CS. Systemic therapy with conventional and novel immunomodulatory agents for ocular inflammatory disease. *Surv Ophthalmol.* 2011;56(6):474–510.

Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:492.



FDA. HUMIRA. Highlights of prescribing information. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125057s401lbl.pdf

EMA. HUMIRA. Autorización. Disponible en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Jaffe G.J., Dick A.D., Brézin A.P. et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med* 2016; 375:932-43.

Nguyen Q.D., Merrill P.T., Jaffe G.J et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive noninfectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicenter, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388:1183-92.



IX. ANEXO N°1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir adalimumab (80 mg SC en la semana 0, 40 mg en la semana uno y luego 40 mg cada dos 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:



Diagnóstico/ condición de salud	Paciente con diagnóstico de uveítis intermedia, posterior o panuveítis; con enfermedad activa a pesar del tratamiento por al menos dos semanas con prednisona o equivalente (10-60 mg/día) e inmunomoduladores.
Grupo etario	Adultos
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	1 año
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>Enfermedad activa definida por al menos uno de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lesión activa, inflamatoria, corioretiniana y/o vascular retiniana. - Inflamación de la cámara anterior (celularidad Tyndal $\geq 2+$). - Inflamación del vítreo (bruma del vítreo $\geq 2+$). <p>Enfermedad sistémica o ambos ojos están afectados, o un ojo está afectado y el segundo tiene pobre agudeza visual Estudio de tuberculosis activa o latente con PPD, quantiferon y radiografía tórax, con tratamiento completo que corresponda.</p>
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.	<ul style="list-style-type: none"> - Retinofluoresceinografía. - Oftalmoscopia indirecta con dilatación. - Medición de la agudeza visual. - Examen con Slit-lamp. - Optical coherence tomografía. - Evaluación por neurología para descartar enfermedades desmielinizantes.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON UVEITIS ACTIVA NO INFECCIOSA Y
CON RESPUESTA INADECUADA A CORTICOIDES E INMUNOMODULADORES



Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016.

- Oftalmoscopia indirecta con dilatación
- Medición de la agudeza visual
- Examen con Slit-lamp
- Optical coherence tomografía
- Evaluación de TBC activa