



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 034-DETS-IETSI-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ADALIMUMAB EN PACIENTES MAYORES DE 12 AÑOS CON HIDRADENITIS SUPURATIVA SEVERA CON RESPUESTA INSUFICIENTE AL TRATAMIENTO SISTÉMICO CONVENCIONAL



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD



Diciembre, 2021



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Angie Katiushka Toledo Cornejo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Patricia Barrionuevo Moreno - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

REVISOR CLÍNICO

- Celia Betzabet Moisés Alfaro, Médica Dermatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - ESSALUD. Eficacia y seguridad del tratamiento adalimumab en pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de hidradenitis supurativa severa con respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 034-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.



LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

BAD	Del inglés, <i>British Association of Dermatologists</i>
CADTH	Del inglés, <i>Canadian Journal of Health Technologies</i>
CONITEC	Del portugués, <i>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde</i>
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DLQI	Del inglés, <i>Dermatology Life Quality Index</i>
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	Del inglés, <i>European Medicines Agency</i>
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	Del inglés, <i>Food and Drug Administration</i>
GPC	Guía de práctica clínica
HiSCR	Del inglés, <i>hidradenitis suppurativa Clinical response</i>
HR	Del inglés, <i>hazard ratio</i>
HS	Hidradenitis suppurativa
ICER	Del inglés, <i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
NICE	Del inglés, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	Del inglés, <i>odds ratio</i>
PGA-SP	Del inglés <i>Patient global assessment – skin pain</i>
RS	Revisión sistemática
SMC	Del inglés, <i>Scottish Medicines Consortium</i>



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	8
A.	ANTECEDENTES.....	8
B.	ASPECTOS GENERALES	9
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ADALIMUMAB	11
III.	METODOLOGÍA	13
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	13
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	13
IV.	RESULTADOS	15
A.	SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA	16
B.	DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	19
i.	Guías de práctica clínica.....	19
ii.	Evaluación de tecnologías sanitarias	21
iii.	Ensayos clínicos	26
V.	DISCUSIÓN	33
VI.	CONCLUSIONES	37
VII.	RECOMENDACIONES	38
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
IX.	ANEXO	46
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso	46
X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	47



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La hidradenitis supurativa (HS) o acné inverso es una enfermedad folicular cutánea crónica, inflamatoria, recurrente y debilitante que suele presentar lesiones dolorosas e inflamadas en zonas del cuerpo que tienen glándulas apocrinas como axilas, zona inguinal y anogenital. La prevalencia de esta enfermedad se ha reportado entre 0.05 % y 4 % entre los años 2005 y 2014 en España, USA, Dinamarca y Francia.
- Los pacientes con HS moderada a severa reciben terapia inicial de antibióticos orales como tetraciclinas o combinación de clindamicina y rifampicina. El Petitorio Farmacológico de EsSalud incluye a clindamicina, rifampicina, isotretinoína, acitretina, meropenem, vancomicina, ciprofloxacino, las cuales forman parte del tratamiento sistémico convencional para el paciente con HS Hurley III. Sin embargo, existen pacientes que no alcanzan respuesta clínica de HS (HiSCR¹) en el tiempo asignado para evaluar esta respuesta, para quienes los médicos especialistas de la institución sugieren el uso de adalimumab, un anticuerpo recombinante monoclonal IgG1.
- En ese sentido, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de hidradenitis supurativa severa con respuesta insuficiente a tratamiento sistémico.
- Se incluyeron una guía de práctica clínica (GPC), de la British Association of Dermatologists (BAD); cuatro evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) de la Scottish Medicines Consortium (SMC), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías (CONITEC) del Sistema Único de Salud de Brasil, y dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III doble ciego, denominados PIONEER I y PIONEER II (NCT01468207, NCT01468233).
- La GPC de la BAD recomienda el uso de adalimumab, acitrenina y la excisión quirúrgica amplia como alternativas de tratamiento para los pacientes con HS que no responden a la terapia sistémica convencional; sin embargo, adalimumab es la única alternativa dirigida específicamente a los pacientes con HS severa. Por otro lado, 8 de los 12 autores declararon tener conflicto de interés con la empresa AbbVie (fabricante de adalimumab); lo cual introduce riesgo de sesgo a favor del adalimumab.

¹ Reducción de al menos 50% de abscesos totales y nódulos inflamatorios, sin aumento del recuento de abscesos o fistulas drenantes en relación al estado basal.

- Las conclusiones de las cuatro ETS (SMC, CADTH, NICE, CONITEC) fueron a favor del uso de adalimumab; basándose principalmente en los resultados de HiSCR reportados en los ECA PIONEER I y PIONEER II. Es importante mencionar que el NICE y la CONITEC señalan que, si bien adalimumab mostró mayor eficacia clínica y similar perfil de seguridad que placebo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la calidad de vida. El NICE, la CADTH y la CONITEC realizaron observaciones que generan dudas sobre la validez de los resultados de los estudios PIONEER I y PIONEER II, especialmente en el segundo periodo de seguimiento. Adicionalmente, la CATH y el NICE condicionaron la aprobación de adalimumab a un acuerdo confidencial sobre un descuento en el precio de lista de adalimumab.
- Con respecto a los ECA de fase III (PIONEER I y PIONEER II), se observa que la proporción de pacientes que alcanza el HiSCR en la semana 12 es mayor en el grupo adalimumab, en comparación con el grupo placebo. No obstante, existen limitaciones que afectan la validez de los resultados de la respuesta clínica y ponen en duda la utilidad de estos resultados. Una de las principales limitaciones es el riesgo de sesgo debido a los sujetos con datos faltantes y la imputación de resultados. Además, la mejora reportada en el corto plazo, con el uso de adalimumab, no se mantiene en el mediano plazo; en ese sentido, no es posible afirmar que el uso de adalimumab por más de 12 semanas sea eficaz para el tratamiento de la HS. También es importante resaltar que la respuesta clínica según el HiSCR, por sí sola, es insuficiente para dar una sentencia de eficacia y debe ser evaluada junto con otros desenlaces relevantes para el paciente. El perfil de seguridad de adalimumab fue similar al del placebo y las incidencias de infecciones serias y eventos adversos serios fueron infrecuentes en ambos ECA.
- Finalmente, debe tomarse en cuenta la participación de AbbVie (empresa fabricante adalimumab) en los estudios, así como en la redacción, revisión y aprobación del manuscrito de Kimball et al ya que la participación de la empresa fabricante incrementan los riesgos de sesgo a favor del medicamento en estudio.
- La HS es una enfermedad rara que influye negativamente en las actividades cotidianas y laborales del paciente, así como, en su salud mental. Se ha reportado que los pacientes con HS tienen mayor riesgo de suicidio (HR = 2.42; IC 95 %: 1.07 - 5.45; p = 0.0334). La escisión quirúrgica amplia es una alternativa terapéutica que puede dejar secuelas como cicatrices que pueden afectar la funcionalidad de los pacientes (e.g. cirugías en región axilar); además, de haberse reportado recurrencia de la enfermedad en 27 % - 69 % de los pacientes.
- Se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la HS es una enfermedad folicular cutánea, crónica, inflamatoria, recurrente e infrecuente, ii) especialistas



de EsSalud señalan que en los pacientes con HS severa (Hurley III) que no responden al tratamiento sistémico convencional, el tratamiento con adalimumab sería mejor alternativa que continuar con la terapia antibiótica o la cirugía (alternativas disponibles en EsSalud), iii) los resultados de los ECA pivotaes (PIONEER I y PIONEER II) muestran que el uso de adalimumab, comparado con placebo, está asociado a una mayor tasa de respuesta clínica según el HiSCR, pero no muestran mejoría en la calidad de vida, iv) en ambos ECA (PIONEER I y PIONEER II), el perfil de seguridad de adalimumab fue similar al del placebo, v) las limitaciones en ambos ECA afectan la validez de los resultados de eficacia (respuesta clínica según el HiSCR); particularmente, después de las 12 semanas de tratamiento, vi) las cuatro ETS evaluadas aprueban el uso de adalimumab; no obstante, dos (NICE y CONITEC) identificaron limitaciones en los ECA PIONEER que afectan la validez de los resultados después de 12 semanas de tratamiento y dos (CADTH y NICE) condicionaron el uso de adalimumab a un descuento confidencial en su precio de lista, vii) en la GPC de la BAD, el uso de adalimumab es una recomendación fuerte y la cirugía (alternativa disponible en EsSalud) es una recomendación débil para el tratamiento de pacientes con HS que no responden a la terapia sistémica convencional, viii) las lesiones de la HS afectan la salud mental de los pacientes y las cicatrices post-quirúrgicas podrían limitar la funcionalidad de los pacientes.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de adalimumab para el tratamiento de los pacientes adultos con diagnóstico de HS severo (Hurley III) con respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Dado que la evidencia está limitada a la población adulta, el IETSI no aprueba el uso de adalimumab para los pacientes menores de 18 años. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N° 1 y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento con adalimumab en pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de hidradenitis supurativa severa con respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional (drenaje de abscesos y cobertura de antibióticos). Así, la Dra. María Ysabel Pajuelo Lévano, médica dermatóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins; siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico adalimumab según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Población	Paciente adulto con diagnóstico de Hidradenitis Supurativa severa sin respuesta óptima sostenida a tratamiento local y sistémico convencional por 12 semanas
Intervención	Adalimumab 40 mg/0.4mL
Comparador	Ninguno
Desenlace	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta clínica óptima y sostenida 2. Reducción de abscesos y nódulos 3. Mejoría en la calidad de vida logrando valor óptimo en el puntaje del DLQI<10 4. Reducir la carga inflamatoria inmunológica 5. Disminuir hospitalizaciones con control de enfermedad

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Celia Moisés Alfaro, médica dermatóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y los representantes del equipo técnico del IETSI. La reunión ayudó en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO validada final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de Hidradenitis Supurativa severa (Hurley III) con respuesta insuficiente a tratamiento sistémico convencional (cobertura antibiótica y retinoides).
Intervención	Adalimumab (según ficha técnica de DIGEMID).
Comparador	Mejor terapia de soporte (cobertura antibiótica, drenaje quirúrgico y manejo de dolor).
Desenlace	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta clínica hidradenitis supurativa (HiSCR, por sus siglas en inglés). 2. Puntuación Sartorius.

	<p>3. Calidad de vida:</p> <ul style="list-style-type: none">• Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI, por sus siglas en inglés).• Evaluación global del paciente de dolor de piel (PGA-SP, por sus siglas en inglés). <p>4. Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos.
--	---

B. ASPECTOS GENERALES

La hidradenitis supurativa (HS) o acné inverso es una enfermedad folicular cutánea crónica, inflamatoria, recurrente y debilitante que suele presentar lesiones dolorosas e inflamadas en zonas del cuerpo que tienen glándulas apocrinas como axilas, zona inguinal y anogenital (Danby & Margesson, 2010; J. Revuz, 2009). Su diagnóstico suele demorar, generalmente varios años, debido a que suele confundirse con forúnculos (Danby & Margesson, 2010); así como, al poco conocimiento de HS en la comunidad médica (J. Revuz, 2009).

La prevalencia de HS entre los años 2005 y 2014 en España, USA, Dinamarca y Francia ha oscilado entre el 0.05 % y el 4 % (Jemec & Kimball, 2015). La edad promedio de aparición es de 23 años. La aparición de HS en edad pre púber o después de la menopausia es rara (Parks & Parks, 1997; Weber-LaShore & Huppert, 2009). Es más común que afecte a mujeres que a hombres con una razón de 3.3 a 1.4 (Jemec et al., 1996). En los hombres, las lesiones se ubican frecuentemente en el área perianal (51 %) y las nalgas (40 %); mientras que en mujeres son más frecuentes en la ingle (93%) y debajo de las mamas (22 %) (Jemec et al., 1996).

Diversos factores se han asociado a la presentación de HS, como el hábito de fumar [OR = 12.55, (8.58–18.38)] y el mayor índice de masa corporal [OR = 1.12 (1.08–1.15)] (J. E. Revuz et al., 2008). Sin embargo, el factor genético parece ser importante ya que entre 35 y 40% de los pacientes con HS tienen parientes con HS (Gao et al., 2006).

La clasificación de la severidad de la enfermedad es importante para tomar una decisión respecto al tratamiento que recibirá el paciente; sin embargo, no existe una herramienta de evaluación estándar para esta finalidad. Algunos de estos sistemas son: la clasificación de Hurley, la puntuación de Sartorius, la puntuación de Sartorius modificada, y la evaluación global del médico sobre hidradenitis supurativa (HS-PGA).

El sistema de clasificación de Hurley es el más simple y más utilizado en la práctica clínica. Los especialistas de EsSalud consultados, también señalan que la clasificación de Hurley es la herramienta más utilizada en el servicio de dermatología de EsSalud. Este sistema clasifica la HS en tres grados. El grado 1 consiste en la formación de abscesos, únicos o múltiples sin tractos sinusales y cicatrización. El grado 2 consiste en

la presencia de abscesos recurrentes con formación de vías y cicatrización, o lesiones, únicas o múltiples, muy separadas. El grado 3 consiste en la afectación difusa o casi difusa, o la presencia de múltiples tractos y abscesos interconectados en toda el área. A pesar de su facilidad de aplicación, el sistema de clasificación de Hurley no es adecuado para evaluar la eficacia del tratamiento; dado que no evalúa las lesiones de forma cuantitativa (Napolitano et al., 2017). Cabe resaltar que los estadios II y III corresponden a las formas moderada y severa (Sociedad Argentina de Dermatología, 2019).



Uno de los instrumentos más utilizados para evaluar la efectividad de un tratamiento es la respuesta clínica de hidradenitis supurativa (HiSCR, por sus siglas en inglés) (Kimball et al., 2014). La HiSCR es un instrumento validado que permite medir la respuesta al tratamiento y determinar un objetivo clínico mediante el conteo de lesiones inflamatorias. La HiSCR se define como la reducción de al menos 50 % en el recuento de lesiones inflamatorias (abscesos y nódulos inflamatorios), sin aumento de abscesos o fistulas drenantes respecto al estado basal (Martorell et al., 2015).

Por otro lado, el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI, por sus siglas en inglés) (Finlay & Khan, 1994), es un cuestionario de 10 preguntas que aborda el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente durante la última semana. El DLQI evalúa la sintomatología, actividades diarias, trabajo, ocio, escuela, relaciones personales y efectos secundarios del tratamiento. Cada ítem puede obtener un puntaje entre 1 y 4 (nada/nada relevante, poco, mucho y bastante). Las puntuaciones más elevadas se traducen en mayor deterioro de la calidad de vida (Basra et al., 2015).



Todos los pacientes con diagnóstico de HS, independientemente de la severidad, deben recibir educación, soporte psicológico, manejo adecuado de heridas, dolor y comorbilidades (Alikhan et al., 2019; Ingram et al., 2019). También, se recomienda el uso de clorhexidina 4%, peróxido de benzoilo o piritiona de zinc a modo de lavados tópicos antisépticos (Alikhan et al., 2019). Para el manejo del dolor, se puede administrar antiinflamatorios no esteroideos y, en algunos casos, analgésicos opioides (Reddy et al., 2019).

Según la severidad, los pacientes pueden recibir los siguientes tratamientos recomendados por algunas GPC:

1. Hurley I: Aplicación tópica de clindamicina, tetraciclinas orales, agentes anti androgénicos y metformina. Los pacientes que no responden a clindamicina, son candidatos para recibir tetraciclinas orales. Los pacientes que no mejoran con este tratamiento, pueden recibir terapia combinada de clindamicina y rifampicina o acitretina y dapsona (Alikhan et al., 2019).
2. Hurley II o III: La terapia inicial consiste en antibióticos orales como tetraciclinas o combinación de clindamicina y rifampicina. Los pacientes que no responden al tratamiento con antibióticos, reciben adalimumab, infliximab, retinoides orales o



dapsona (Ingram, 2021). En pacientes con enfermedad grave refractaria, la escisión amplia puede recomendarse por ofrecer la mayor probabilidad de solucionar la inflamación activa del área tratada (Ellis, 2012). Es importante resaltar que los pacientes severamente afectados y con alto grado de inflamación y dolor, suelen recibir un régimen de clindamicina y rifampicina por un periodo de 10 semanas (Gener et al., 2009; Mendonça & Griffiths, 2006; Zee et al., 2009). Adicionalmente, aquellos pacientes elegibles para escisión amplia pueden recibir antibióticos por un periodo de 1 mes antes de la cirugía. La estadía en el hospital, posterior a la cirugía, también implica que el paciente esté en riesgo permanente de adquirir alguna infección intrahospitalaria.



La cobertura antibiótica (e.g. tetraciclinas, rifampicina, isotretinoína, meropenem, vancomicina, ciprofloxacino) y el uso retinoides (i.e. acitretina) forman parte del tratamiento sistémico convencional para el paciente con HS Hurley III. El IETSI recibió una solicitud de evaluación de adalimumab en pacientes con diagnóstico de HS severa (Hurley III) con respuesta insuficiente a tratamiento sistémico convencional², con el argumento de que permite la reducción de abscesos y nódulos, mejoría en la calidad de vida, reducción de la carga inflamatoria inmunológica y disminución de hospitalizaciones con control de enfermedad.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de HS severa (Hurley III) con respuesta insuficiente a tratamiento sistémico convencional (drenaje de abscesos y cobertura de antibióticos).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ADALIMUMAB

Adalimumab (Humira AC, de la compañía AbbVie Inc. Amgevita, de la compañía Amgen manufacturing limited) es un anticuerpo recombinante monoclonal IgG1 que actúa como bloqueador del factor de necrosis tumoral con el fin de reducir el exceso de inflamación que, se cree, atribuye a los síntomas de HS (Benito Ruiz, 2004; Humira, 2013).

Adalimumab se encuentra disponible como solución inyectable vía subcutánea. El 11 de setiembre del 2015, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso para el tratamiento de HS moderada a severa (Drugs, 2021). La European Medicines Agency (EMA) aprobó su comercialización en la Unión Europea, para el tratamiento de HS, el 26 de junio del 2015 (European Medicines Agency, 2021).

La ficha técnica aprobada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas de Perú (DIGEMID) señala que el esquema de tratamiento para los pacientes adultos

² La respuesta al tratamiento está indicada por la reducción de la frecuencia y la gravedad de las lesiones inflamatorias, la mejora de los síntomas y la mejora de la calidad de vida. El porcentaje de mejoría y el tiempo de observación del paciente dependerá del tipo de tratamiento recibido.

con HS es de 160 mg de adalimumab el día 1, 80 mg el día 15 y 40 mg el día 29; seguido de las dosis de mantenimiento en las que pueden administrarse 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Las reacciones severas más frecuentes ($\geq 10\%$) del uso de adalimumab incluyen infecciones (tracto respiratorio superior, sinusitis), reacciones en la zona de la inyección, dolor de cabeza.

En la Tabla 3, se observan los registros sanitarios vigentes de adalimumab otorgados por la DIGEMID (DIGEMID, 2021).

Tabla 3. Registros sanitarios vigentes de daratumumab en Perú

Nº	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
1	BE00956	HUMIRA 40 mg/0.8mL	Solución inyectable	AbbVie SAS, sucursal Perú	01/10/2024
2	BE01122	HUMIRA AC 40 mg/0.4mL	Solución inyectable	AbbVie SAS, sucursal Perú	02/09/2024
3	BE01174	AMGEVITA 20 mg/0.8mL	Solución inyectable	Tecnofarma S.A.	10/08/2025
4	BE01175	AMGEVITA 40 mg/0.8mL	Solución inyectable	Tecnofarma S.A.	10/08/2025

En EsSalud, el precio de adquisición por una ampolla de 40 mg de adalimumab es S/ 2,109.23 (Humira®). Por otro lado, el precio de adquisición del producto biológico similar (Amgevita®) es S/ 1,852.13. De acuerdo con el esquema señalado en la ficha técnica aprobada por DIGEMID, para el tratamiento de 12 semanas se requerirían 15 ampollas. Por lo tanto, el costo del tratamiento durante 12 semanas estaría entre los S/ 31,638.45 con Humira® y los S/ 27,781.95 con Amgevita®.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó la búsqueda sistemática de literatura con respecto a la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes con HS con respuesta insuficiente a tratamiento sistémico convencional.

La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográfica: PubMed, The Cochrane Library y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Adicionalmente, se buscó evidencia manualmente en páginas web de grupos que se dedican a la elaboración de guías de práctica clínica, tales como, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), la Guidelines International Network (GIN), la New Zealand Guidelines Group (NZGG), la National Health and Medical Research Council (NHMRC), la Canadian Medical Association (CMA), la Hidradenitis Suppurativa Foundation (HSF), la Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundation (CHSF), la European Hidradenitis Suppurativa Foundation, la British Association of Dermatologists (BAD); así como en entidades que realizan evaluación de tecnologías sanitarias como la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Canadian Journal of Health Technologies (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER), el Centro Colaborador do Sus: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CATES), entre otras.

Finalmente, se buscaron registros de ensayos clínicos en la página web www.clinicaltrials.gov, con el fin de identificar resultados aún no publicados y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información y que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron términos relacionados a la población de interés, la intervención y los tipos de estudio priorizados. Además, se emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre. Las estrategias de búsqueda empleadas se encuentran en detalle en las Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La metodología para la selección de documentos fue escalonada y se realizó en el siguiente orden: GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. Se incluyeron las publicaciones en inglés, portugués y

español. Se excluyeron los análisis post-hoc de ensayos clínicos, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

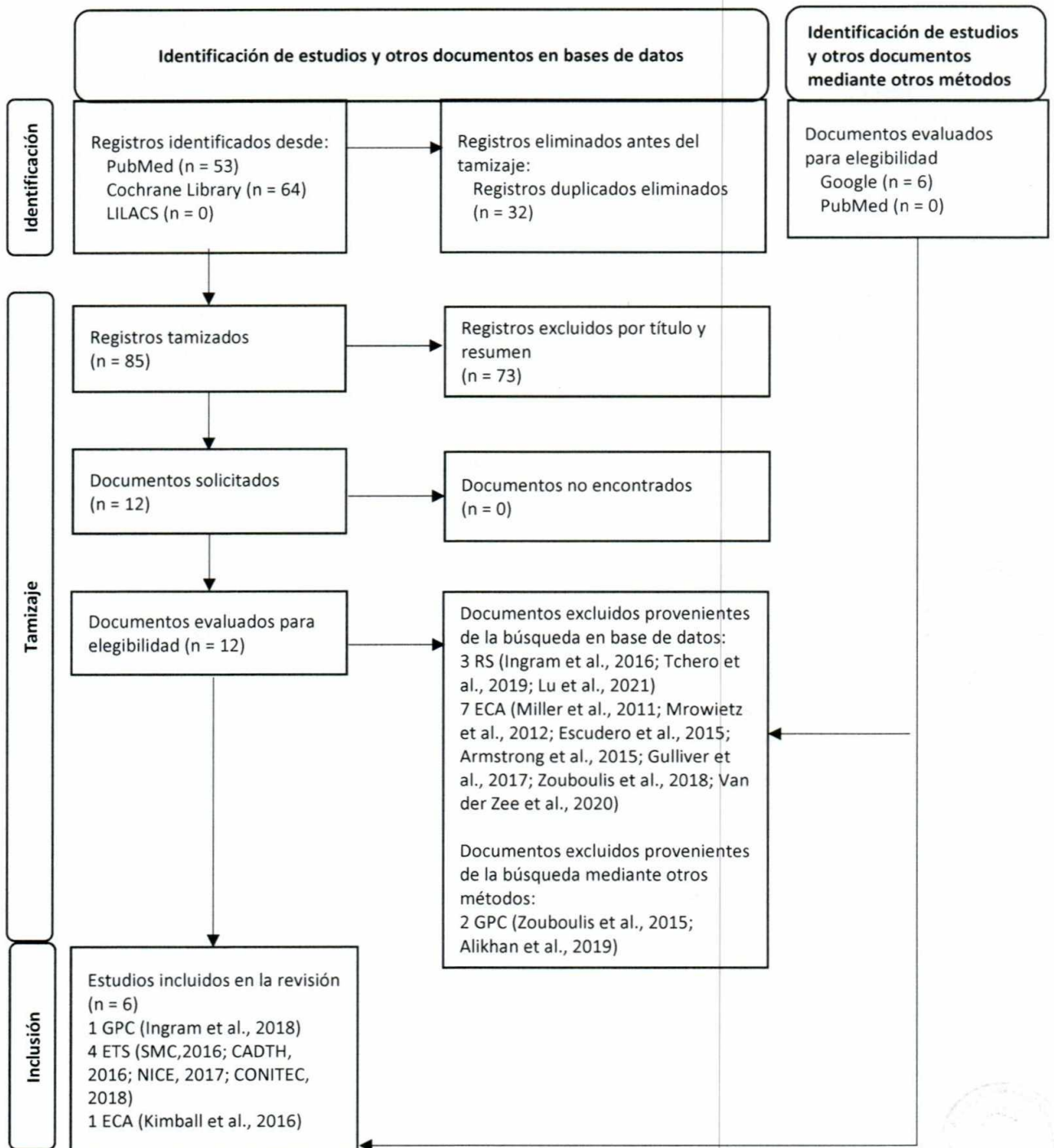
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase se realizó la primera revisión de título y resúmenes de las publicaciones por parte de dos evaluadores independientes con el fin de identificar estudios que permitieran responder a la pregunta PICO validada. Posteriormente, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios según los criterios de selección correspondientes a cada tipo de documento revisado. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos puede observarse en el flujograma de selección de bibliografía en la sección de resultados del dictamen (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se incluyeron aquellas que tuvieran un sistema de gradación de la evidencia, contaran con una revisión sistemática de la evidencia científica y brindaran recomendaciones con respecto a la población PICO objetivo del presente dictamen. Con respecto a las ETS, se incluyeron aquellas que evaluaran adalimumab en la población PICO objetivo del presente dictamen. En el caso de los ECA, se incluyeron los estudios de fase III específicos para la pregunta PICO del presente dictamen.



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de adalimumab como tratamiento de pacientes con HS severa con respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Ingram et al., 2018. "British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018" (Ingram et al., 2019).

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

Los siguientes documentos no fueron incluidos por no contar con la descripción del proceso de desarrollo de la GPC.

- Zouboulis et al., 2015. "European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa" (Zouboulis et al., 2015)
- Alikhan et al., 2019. "North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the united States and Canadian Hidradenitis Foundations" (Alikhan et al., 2019).

Evaluación de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- SMC, 2016. Adalimumab 40mg/0.8mL solution for injection (Humira). (SMC, 2016)
- CADTH, 2016. ADALIMUMAB (Humira – AbbVie Corporation) New Indication: Hidradenitis Suppurativa. (CADTH, 2016)
- UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017. "Adalimumab for Treating Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal" (NICE, 2016).



- Ministério da Saúde, Brasil., 2018. “Adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave” (CONITEC, 2018).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

Las siguientes RS no fueron incluidas dentro de la evidencia del presente dictamen porque, además de adalimuab, incluyeron estudios que evaluaban intervenciones adicionales que escapaban del interés del presente dictamen preliminar.

- Ingram et al., 2016. “Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality”. (Ingram et al., 2016).
- Tchero et al., 2019. “Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions” (Tchero et al., 2019).
- Lu et al., 2021. “Efficacy and safety of adalimumab in hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials” (Lu et al., 2021).

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Kimball, A. B., Okun, M. M., Williams, D. A., Gottlieb, A. B., Papp, K. A., Zouboulis, C. C., Armstrong, A. W., Kerdel, F., Gold, M. H., Forman, S. B., Korman, N. J., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Crowley, J. J., Lynde, C., Reguiat, Z., Prens, E.-P., Alwawi, E., Mostafa, N. M., Pinsky, B., ... Jemec, G. B. E. (2016). Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med* 2016; 375:422-434 (Kimball, Okun, et al., 2016).

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

El siguiente estudio no fue incluido dentro de la evidencia del presente dictamen por tratarse de un ECA fase II.

- Miller, I., Lynggaard, C. d., Lophaven, S., Zachariae, C., Dufour, D. n., & Jemec, G. b. e. (2011). A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 165(2), 391-398 (Miller et al., 2011).



Los siguientes documentos no fueron incluidos dentro de la evidencia del presente dictamen por tratarse resúmenes de congreso.

- Mrowietz, U., Williams, D., & Sundaram, M. W., Y. (2012). Adalimumab improves health-related quality of life and work productivity in patients with hidradenitis suppurativa: Results from a placebo-controlled phase II trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66(4), AB42 (Mrowietz et al., 2012).
- Escudero Herra, L., Jemec, G., Gottlieb, A., Forman, S., Giamarellos-Bourboulis, E., Reguiai, Z., & Gu, Y. (2015). Efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results from PIONEER II, a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(5), AB45 (Escudero Herra et al., 2015)
- Armstrong, A. W., Pinsky, B., Sundaram, M., Shu, L., & Bao, Y. (2015). Adalimumab improves health-related quality of life (HRQoL) in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa (HS): Results from the first 12 weeks of PIONEER II. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(5), AB38 (Armstrong et al., 2015).
- Gulliver, W., Bachelez, H., Yeon Paek, S., Qureshi, A., Geng, Z., & Mulder, G. (2017). Concomitant antibiotic use in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa who were treated with adalimumab or placebo in a phase 3 study (PIONEER II). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(6), AB81 (Gulliver et al., 2017).

El siguiente documento no fue incluido dentro de la evidencia del presente dictamen porque evalúa a un subgrupo muy particular (pacientes de los ECA PIONEER I y PIONEER II que respondieron al tratamiento con adalimumab con al menos HiSCR del 25 %) de la población objetivo del dictamen.

- Zouboulis, C. C., Okun, M. M., Prens, E. P., Gniadecki, R., Foley, P. A., Lynde, C., Weisman, J., Gu, Y., Williams, D. A., & Jemec, G. B. E. (2019). Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(1), 60-69.e2. (Zouboulis et al., 2019).

El siguiente documento no fue incluido dentro de la evidencia del presente dictamen porque se trata de un análisis integrado de los ECA PIONEER.

- Van der Zee, H. H., Longcore, M., Geng, Z., & Garg, A. (2020). Weekly adalimumab treatment decreased disease flare in hidradenitis suppurativa over



36 weeks: Integrated results from the phase 3 PIONEER trials. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 34(5), 1050-1056. (van der Zee et al., 2020).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

Hasta la fecha del presente dictamen no se encontraron registros de ningún EC fase III en curso que evalúe adalimumab como tratamiento para pacientes con HS severa con respuesta insuficiente a tratamiento sistémico convencional (drenaje de abscesos y cobertura de antibióticos).

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

Ingram et al., 2018. “British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018” (Ingram et al., 2019)

El objetivo de esta GPC fue brindar recomendaciones actualizadas y basadas en evidencia para el tratamiento de la HS. El proceso de elaboración de esta GPC ha sido acreditado por la National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Para el desarrollo de la GPC, se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática hasta julio del 2018 en las bases de datos PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane y AMED. La selección de la información y la valoración crítica de los documentos fueron realizadas por dos médicos y cotejadas por el equipo técnico. La información fue sintetizada y valorada según el sistema GRADE. Las recomendaciones fueron elaboradas según la metodología de la British Association of Dermatologists (BAD); la cual es una adaptación de la metodología del Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (Mohd Mustapa et al., 2017). Las recomendaciones fueron clasificadas en tres niveles.

Las recomendaciones de esta GPC están dirigidas, principalmente, a adultos debido a la escasez de evidencia de alta calidad relacionada al tratamiento de la HS en menores de edad. A excepción de adalimumab, cuyo uso está autorizado en menores de edad a partir de los 12 años, no se incluyeron recomendaciones específicas para el tratamiento de pacientes menores de edad. Sin embargo, los autores tuvieron presente que es frecuente que el tratamiento en adultos sea utilizado en adolescentes ya que la presentación de la enfermedad suele ocurrir antes de la edad adulta.

Recomendaciones

Recomendación 11: Considerar acitrenina 0.3 – 0.5 mg/Kg por día en mujeres no fértiles y varones con HS que no responden a la terapia antibiótica (recomendación débil) (Puri & Talwar, 2011).

Recomendación 13: Ofrecer adalimumab (autorizado para niños y jóvenes de 12 a 17 años y adultos) 40 mg, una vez a la semana, a personas con HS de moderada a severa que no respondan a la terapia sistémica convencional (recomendación fuerte)

Para la elaboración de estas recomendaciones se consideró los resultados de los ECA fase III PIONEER I y PIONEER II que serán discutidos más adelante (Kimball et al., 2012; Kimball, Okun, et al., 2016; Zouboulis et al., 2019).

Recomendación 19: Considerar la escisión quirúrgica amplia en aquellas personas con HS cuando los tratamientos sistémicos convencionales han fallado (recomendación débil) (Rompel & Petres, 2000).

Recomendación 22: No ofrecer adalimumab 40 mg en semanas alternas a personas con HS de moderada a severa que no respondan a la terapia sistémica convencional (recomendación fuerte)

Para la elaboración de estas recomendaciones se consideró los resultados de los ECA fase III PIONEER I y PIONEER II que serán discutidos más adelante. También, se tomó en consideración un ECA, doble ciego, fase II (M10-467) previamente mencionado (Kimball et al., 2012; Miller et al., 2011).

Las recomendaciones fuertes están basadas en la evidencia disponibles y/o consenso y experiencia de los especialistas del grupo de desarrollo de la guía.

Análisis de la GPC

Con respecto a la evaluación de la calidad metodológica, la búsqueda de evidencia se realizó en varias bases de datos y los descriptores utilizados en la estrategia de búsqueda reducen el riesgo de sesgo el momento de identificar evidencia relevante para la elaboración de la GPC.

Adicionalmente, para la formulación de recomendaciones sobre los tratamientos, se seleccionaron solo estudios comparativos (ECA, estudios de cohortes y casos y controles); cuyos resultados, luego del análisis de calidad de evidencia realizado por el grupo de desarrollo de la guía, se condicen con las recomendaciones formuladas. No obstante, el grupo de desarrollo de la guía no realizó un análisis sobre los instrumentos utilizados por los estudios para evaluar la eficacia terapéutica de las intervenciones. Esto es relevante porque al no existir un instrumento estandarizado para la medición de



la severidad y la eficacia del tratamiento, se deben considerar también las fortalezas y limitaciones de los instrumentos utilizados en los estudios.

Con respecto al proceso de validación, el documento fue revisado por profesionales de la salud y grupos de apoyo a pacientes, lo cual asegura que se tome en cuenta la posición de todas las partes interesadas; sin embargo, no se menciona la revisión de pares externos a la BAD. Esto es relevante porque la revisión de pares externos ayuda a mejorar la calidad de la GPC y detectar posibles limitaciones o sesgos en las recomendaciones formuladas.

Finalmente, ocho de los 12 autores declararon tener conflictos de interés por participar como consultor o coinvestigador o investigador principal del ECA de HS auspiciado por AbbVie (empresa comercializadora de adalimumab). Se debe considerar que el auspicio por parte de la empresa comercializadora puede influir en la probabilidad de generar sesgos a favor del medicamento en estudios (i.e. adalimumab) (Lundh et al., 2017).

ii. Evaluación de tecnologías sanitarias

SMC, 2016. Adalimumab 40mg/0.8mL solution for injection (Humira). (SMC, 2016)

El objetivo de esta ETS realizada por el SMC fue evaluar la eficacia y seguridad de adalimumab para el tratamiento de HS moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada a tratamiento sistémico convencional.

Conclusión

Se acepta el uso de adalimumab en los Servicios Nacionales de Escocia para el tratamiento de HS moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada a tratamiento sistémico convencional.

Esta conclusión se emite en base a la evidencia de dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego en los que se observa reducción significativa de las lesiones inflamatorias y no se presenta aumento de abscesos y fístulas a las 12 semanas de iniciado el tratamiento en el grupo adalimumab en comparación con el grupo placebo.

Evidencia

La evidencia incluyó los ECA fase III, PIONEER I y PIONEER II y un análisis de costo-efectividad proporcionado por la empresa farmacéutica.

Se revisaron los resultados de los ECA y se encontró que la diferencia en el HiSCR fue estadísticamente significativa entre el grupo adalimumab y placebo en ambos estudios, siendo 42 % vs. 26 % ($p=0.003$) y 59 % vs. 28 % ($p>0.001$), en PIONEER I y PIONEER II, respectivamente. Sobre los desenlaces secundarios, solo se encontró diferencia estadísticamente significativa en PIONEER II, siendo 52 % vs. 32 % ($p=0.010$) para

conteo de abscesos y nódulos, 46 % vs. 21 % ($p < 0.001$) para NRS30 y -28.9 vs. -9.5 ($p < 0.001$) para el cambio en la puntuación modificada de Sartorius. Posterior a las 12 semanas, se observó que la proporción de pacientes que alcanzaron HiSCR disminuyó con el tiempo.

Respecto a la calidad de vida, se observó que hubo mejora significativa en DLQI en comparación con el estado basal en el grupo adalimumab.

Tanto en PIONEER I como en PIONEER II, se observó que las proporciones de pacientes que reportaron eventos adversos fueron similares en los grupos adalimumab y placebo. Los eventos adversos más frecuentes fueron HS, nasofaringitis y cefalea. El perfil de seguridad de adalimumab estaba bien establecido al momento del análisis y no se identificaron nuevos problemas de seguridad en los ensayos PIONEER.

Costo-efectividad

La compañía presentó un análisis en el que comparaba los costos y los resultados de adalimumab con la atención estándar en pacientes adultos con HS activa de moderada a severa con respuesta insuficiente a la terapia sistémica convencional. Se asumió que la atención estándar estaba representada por los brazos placebo de los ECA PIONEER y se consideró un horizonte de por vida.

En cuanto a los costos, se estimó que el uso de adalimumab incrementaría el costo total de tratamiento por £ 22 003 libras esterlinas con una ganancia de año de vida ajustados por calidad (AVAC) de 0.98, lo que da una relación de costo-efectividad incremental (ICER) de £ 22 519 libras esterlinas.

CADTH, 2016. ADALIMUMAB (Humira – AbbVie Corporation) New Indication: Hidradenitis Suppurativa. (CADTH, 2016)

El objetivo de esta ETS fue evaluar la eficacia clínica y costo-efectividad del uso de adalimumab en el tratamiento de la HS de moderada a severa en pacientes adultos que no hayan respondido a terapia convencional (antibióticos sistémicos) y realizar una recomendación de reembolso. La metodología incluyó una RS de ECA y estudios pivotaes de adalimumab. También, se consideró un resumen de información farmacoeconómica e información de grupos de pacientes. Las revisiones incluyen información publicada y no publicada hasta el momento de la emisión de las recomendaciones.

Recomendación

El Comité Canadiense de Expertos en Drogas del CADTH recomienda que se reembolse adalimumab para el tratamiento de HS activa de moderada a severa en pacientes adultos que no hayan respondido a terapia convencional que incluye el uso de antibióticos sistémicos.



Evidencia

Los ECA de fase III PIONEER I y II fueron utilizados para esta evaluación. Ambos ECA incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de HS y lesiones en dos o más áreas distintas, al menos una de las cuales era Hurley II o III, un recuento de abscesos y nódulos inflamatorios y con respuesta insuficiente a 3 meses de prueba de antibióticos orales. El desenlace primario fue HiSCR a las 12 semanas de iniciado el tratamiento.

En ambos ECA PIONEER, se observó reducción en la puntuación de DLQI en la semana 12 después de iniciado el tratamiento con adalimumab en comparación con la puntuación basal. Las diferencias entre los grupos adalimumab y placebo fueron estadísticamente significativas.

También, a las 12 semanas, las puntuaciones en la calidad de vida de los pacientes con HS (HSQoL, por sus siglas en inglés) aumentaron con respecto a las puntuaciones basales, tanto en el grupo adalimumab como en el grupo placebo de ambos ECA. Las diferencias entre grupos también fueron estadísticamente significativas en pacientes Hurley II y Hurley III, en los ECA PIONEER I y PIONEER II, respectivamente.

No hubo datos disponibles para el uso de recursos sanitarios, a excepción de los procedimientos de drenaje e incisión. No hubo diferencia significativa entre el número de pacientes que requirieron intervenciones en ninguno de los ECA PIONEER.

En ambos PIONEER, la diferencia en la proporción de pacientes que alcanzaron HiSCR fue mayor con significancia estadística en el grupo adalimumab en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia se observó desde la semana dos y permaneció significativa hasta la semana 12 en ambos ECA.

La proporción de pacientes que alcanzó conteo de 0, 1 o 2 a las semanas 12 después de iniciado el tratamiento, fue 7.4 % y 20.4 % en los PIONEER I y PIONEER II, respectivamente. En PIONEER I, esta diferencia fue estadísticamente significativa solo en grupo estratificado como Hurley III basal.

En PIONEER II, se observó diferencia estadísticamente significativa en el puntaje de Sartorius modificado a las 12 semanas en comparación con el puntaje basal entre los grupos adalimumab y placebo. En PIONEER I, no se observó diferencia estadísticamente significativa.

Los eventos adversos más frecuentes fueron hidradenitis, cefalea y nasofaringitis. Los eventos adversos severos fueron bajos en los dos ECA durante las primeras 12 semanas, en el grupo tratado con adalimumab y el grupo placebo.

En cuanto a los costos, el costo anual de adalimumab se estimó en £ 39,979 libras esterlinas durante el primer año y £ 38,299 en adelante. El análisis presentó una

comparación entre el costo de adalimumab y los cuidados de apoyo en comparación con únicamente los cuidados de apoyo en adultos con HS moderada a severa con respuesta inadecuada a las terapias convencionales sistémicas. Se realizó un modelo de Markov que estima los costos de atención médica a largo plazo y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) en un periodo de diez años. Adalimumab fue asociado con mayores AVAC y mayores costos que los cuidados de apoyo. Se determinó que se necesitaría una reducción del precio de adalimumab del 90 %.

UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017. “Adalimumab for Treating Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal” (NICE, 2016).



La finalidad de la ETS, fue evaluar la eficacia y costo-efectividad de adalimumab dentro de su autorización de comercialización para el tratamiento de HS de moderada a severa y aprobar su uso en Reino Unido. Para ello, se solicitó a AbbVie, la presentación de evidencia sobre la efectividad clínica y rentabilidad de adalimumab en el tratamiento de HS de moderada a severa. No se realizó una búsqueda sistemática de la bibliografía. Para tomar una decisión con respecto al problema, se formuló una pregunta PICO.

Conclusiones

El comité concluyó que el uso de adalimumab proporcionó beneficios significativos, en comparación con el placebo, pero que no se ha demostrado su efecto a largo plazo.



Evidencia

La evidencia clínica analizada consistió en un ECA fase II M10-467 (Miller et al., 2011), los ECA fase III PIONEER I y PIONEER II (Kimball, Okun, et al., 2016) y el estudio de extensión OLE (M12-555) (Zouboulis et al., 2019) de los ECA PIONEER que fue un estudio de etiqueta abierta y sin grupo de comparación.

En relación a la eficacia, el comité de elaboración de la ETS observó que, en el ECA M10-467, un mayor porcentaje de pacientes del grupo adalimumab lograba respuesta clínica en la semana 16 de tratamiento, en comparación con el grupo placebo (17.6 % vs. 3.9 %; $p < 0.025$). De igual manera, el comité consideró que hubo mejoras en cuanto a la gravedad de la enfermedad y las puntuaciones de dolor en el grupo adalimumab, comparado con el grupo placebo. Con respecto a los ECA PIONEER, el comité también consideró que la respuesta clínica a las 12 semanas de tratamiento fue superior en el grupo que recibió adalimumab, con respecto al grupo que recibió placebo. Además, el grupo que recibió adalimumab también presentó mejoría en los síntomas y la gravedad de la enfermedad. Finalmente, con respecto al estudio OLE, el comité consideró que los resultados de eficacia eran inciertos por tratarse de análisis interinos no publicados y que, además, contenían varios datos faltantes.



Sobre la seguridad, el comité discurre que la mayoría de los eventos adversos eran similares entre ambos brazos. Además, consideró que la evidencia tenía bajo riesgo de sesgo, aunque era necesario evaluar los eventos adversos a largo plazo.

Adicionalmente, la compañía presentó un modelo de Markov que evaluaba la costo-efectividad de adalimumab, en comparación con el tratamiento estándar para HS moderada a severa. Para el modelo, se asumió que aquellos pacientes que no respondían al tratamiento, consumían mayor cantidad de recursos; por lo tanto, mejorar el HiSCR deriva en la reducción de los gastos en otros recursos. Por otro lado, se asumió que adalimumab podría retrasar o reducir la necesidad de cirugías, reflejándose en una disminución de los gastos. Sin embargo, el comité observó que este beneficio no ha sido comprobado y que no existen pruebas que lo avalen. Además, los costos de las terapias concomitantes no fueron considerados en el modelo. Esto es importante porque los pacientes suelen requerir vendajes y antibióticos tópicos durante largos periodos, incluso años.

Finalmente, dos de los diez autores de la ETS declararon tener conflictos de interés. Uno por haber sido investigador principal del estudio observacional de HS auspiciado por AbbVie y lideran el desarrollo de GPC de la BAD. El segundo, por estar involucrado en el estudio demográfico de HS y la atención secundaria.

Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sus. Ministério da Saúde, Brasil., 2018. “Adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave” (CONITEC, 2018).

Esta ETS fue realizada por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías (CONITEC) del Sistema Único de Salud (SUS) de Brasil. La finalidad de la ETS fue realizar el análisis crítico de la evidencia científica presentada por la empresa AbbVie sobre la eficacia, seguridad, rentabilidad e impacto presupuestario de adalimumab para el tratamiento de HS de moderada a severa para ser incorporado al SUS.

La empresa AbbVie formuló una pregunta PICO para que sirva de base para la búsqueda de evidencia científica. Se seleccionaron ocho publicaciones: dos revisiones sistemáticas, un ensayo clínico de fase II, tres estudios post-hoc del estudio de fase II, una publicación sobre los ECA PIONEER I y PIONEER II y un estudio post hoc de ambos ECA. Luego de revisar esta evidencia, la CONITEC concluyó que los procesos de búsqueda y selección de evidencia fueron adecuados; sin embargo, observó que el término “respuesta adecuada” necesitaba mayor detalle; además de especificar los desenlaces de eficacia y seguridad. Así, con el objetivo de validar la búsqueda realizada por AbbVie e identificar nueva evidencia, la CONITEC realizó una nueva búsqueda el 15 de mayo del 2018. No se encontró evidencia adicional a la presentada por la empresa farmacéutica.



Recomendación

Los miembros de la CONITEC decidieron, por unanimidad, recomendar la incorporación de adalimumab en el SUS para el tratamiento de HS activa de moderada a severa en quienes la terapia antibiótica fue inadecuada.

Evidencia

La evidencia fue presentada por la empresa comercializadora de adalimumab y consistió en dos revisiones sistemáticas (Ingram, 2017; Ingram et al., 2015), tres estudios post hoc referente al ECA M10-467 (Gottlieb et al., 2016; Kimball, Sobell, et al., 2016; Scheinfeld et al., 2016), dos ECA fase III PIONEER I y PIONEER II (Kimball, Okun, et al., 2016) y un estudio post hoc referente a los ECA PIONEER (Giamarellou-Bourboulis et al., 2017).

El comité observó que la respuesta clínica HiSCR (reducción de al menos 50 % en el recuento de nódulos y abscesos) en los ECA PIONEER I y II fue significativamente superior en el grupo adalimumab respecto al grupo placebo a la semana 12 después de iniciado el tratamiento, aunque resaltan que el HiSCR no correlaciona correctamente con el nivel de dolor o calidad de vida. Además, los pacientes con HS moderada tuvieron respuesta superior que los pacientes con HS severa. Por estos motivos, el comité consideró que existían dudas sobre el beneficio de adalimumab en los pacientes más graves. Por otro lado, aunque los autores mencionan que la calidad de vida mejoró -debido a que hubo reducción significativa de 2.81 puntos en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI)-, la diferencia no resulta ser clínicamente relevante (mínimo 4 puntos de diferencia) (Basra et al., 2015). Sobre la seguridad, el comité evaluador indicó que adalimumab fue bien tolerado por los pacientes.

iii. Ensayos clínicos


Kimball, A. B. et al., 2016. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. N Engl J Med 2016; 375:422-434 (Kimball et al., 2016) (Clinicaltrial.gov: NCT01468207, NCT01468233)

Esta publicación presenta los resultados de dos ECA (PIONEER I y PIONEER II), de fase III, doble ciego, controlados por placebo, que compararon adalimumab versus placebo en pacientes adultos con HS de moderada a severa con respuesta insuficiente al tratamiento con antibióticos orales. Ambos ECA fueron financiados por la empresa farmacéutica AbbVie (fabricante de adalimumab).


Ambos ECA incluyeron pacientes de 18 años o más, con diagnóstico de HS por al menos 1 año, con un cuadro de HS moderada a severa, y con intolerancia, contraindicación o respuesta inadecuada (por al menos 3 meses) al tratamiento antibiótico oral. Se excluyeron a los pacientes tratados previamente con adalimumab u otro anti-TNF, que tuvieron problemas en la piel que impidan la evaluación de la HS, que hayan recibido



tratamiento antibiótico oral dentro de los 28 días anteriores al inicio del estudio o que hayan recibido tratamiento tópico o analgésico dentro de los 14 días anteriores al inicio del estudio. La única diferencia entre ambos ECA fue que, en el ECA PIONEER I se solicitó a los pacientes que detuvieran el tratamiento antibiótico oral al menos 28 días antes de iniciar el estudio. En cambio, en el ECA PIONEER II, los pacientes podían continuar con el tratamiento antibiótico; siempre y cuando se tratase de tetraciclinas en dosis estables.



En ambos ECA, el seguimiento fue de 36 semanas y se dividió en 2 periodos. El primer periodo tuvo un seguimiento de 12 semanas. Al inicio del primer periodo, en ambos ECA, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos adalimumab 40 mg o placebo, en razón 1:1. Los pacientes que completaron el primer periodo pudieron participar del segundo periodo, el cual tuvo un seguimiento de 24 semanas. Al inicio del segundo periodo, en ambos ECA, los pacientes que habían sido asignados al grupo adalimumab fueron reasignados, en proporción 1:1:1, a los grupos: adalimumab semanalmente, adalimumab cada dos semanas o placebo. Por otro lado, los pacientes que recibieron placebo durante el primer periodo fueron reasignados según el ECA de procedencia. Así, los pacientes del ECA PIONEER I fueron reasignados a adalimumab semanalmente; mientras que los pacientes del ECA PIONEER II, continuaron recibiendo placebo.



La estratificación de la aleatorización al inicio del primer periodo fue diferenciada según el ECA. Así, en el ECA PIONEER I, la aleatorización fue estratificada por la clasificación de Hurley; mientras que en el ECA PIONEER II, fue estratificada por la clasificación de Hurley y el uso concomitante de antibióticos. Al inicio del segundo periodo, para ambos ECA, la aleatorización fue estratificada por la clasificación de Hurley y por el estado del HiSCR al inicio del segundo periodo.

Los tratamientos concomitantes durante el seguimiento fueron limitados en ambos ECA. Se permitió la terapia antiséptica tópica en las lesiones, así como el uso de hidrogel o alginatos en las heridas. El uso de analgésicos estuvo limitado a ibuprofeno en dosis no mayor a 3.2 gr cada 24 horas y/o acetaminofén en dosis según etiqueta y/o tramadol en dosis no mayor a 400 mg cada 24 horas. Con respecto al uso de antibióticos, en el ECA PIONEER I, no estuvo permitido; pero de observarse incremento en el recuento de AN, podría aplicarse una terapia de rescate con minociclina o doxiciclina 100 mg, dos veces al día. Los pacientes que requirieron terapia antibiótica de rescate fueron considerados como no respondedores al tratamiento adalimumab. En el ECA PIONEER II, la terapia antibiótica oral con minociclina o doxiciclina estuvo permitida; siempre y cuando haya sido recibida a dosis estables durante los 28 días previos al inicio del estudio. No se menciona si los pacientes del ECA PIONEER II sin tratamiento antibiótico podían recibir terapia antibiótica de rescate, de necesitarse.

El desenlace primario fue la proporción de pacientes con respuesta clínica a la semana 12. La respuesta clínica fue definida según el HiSCR como reducción de al menos 50 %

de abscesos totales y nódulos inflamatorios, sin aumento del recuento de abscesos o fístulas drenantes, en relación al estado basal. Adicionalmente, tres desenlaces secundarios fueron analizados en orden jerárquico; es decir, para que las diferencias en el segundo y tercer desenlace sean considerados estadísticamente significativos, las diferencias de los desenlaces previos en la jerarquía también debían ser estadísticamente significativas. Los desenlaces secundarios en orden jerárquico fueron: 1) proporción de sujetos con recuento total de 0, 1 o 2 abscesos y nódulos inflamatorios entre los pacientes Hurley II en la medición basal, 2) proporción de sujetos con reducción de al menos 30 % y al menos una unidad en la puntuación PGA-SP, entre los sujetos con puntuación inicial del PGA-SP de 3 o más, y 3) cambio en la puntuación de Sartorius modificada entre la semana 12 y la medición basal. Otros desenlaces secundarios con análisis no jerárquico relevantes para el presente dictamen fueron los puntajes PGA-SP y DLQI³ para la evaluación de la calidad de vida. Los datos faltantes en los análisis por intención a tratar fueron imputados mediante tres métodos: no respuesta, última observación realizada e imputación múltiple.

Resultados del ECA PIONEER I

Al inicio del primer periodo, 307 pacientes fueron aleatorizados a los grupos adalimumab (n=153) y placebo (n=154). La mayoría de características demográficas basales fueron similares entre ambos grupos; excepto por la distribución del número total de abscesos y nódulos inflamatorios. En el grupo adalimumab hubo mayor proporción de pacientes con recuento de abscesos y nódulos entre 6 y 10 (35.3 % vs. 21.4 %); pero, menor proporción de pacientes con recuento de 5 o menos (15.7 % vs 23.4 %) y de 11 a más (49.0 % vs. 55.2 %). Aun así, el recuento promedio del número total de abscesos y nódulos inflamatorios fue similar entre los grupos adalimumab y placebo (14.3 ± 11.92 vs. 14.4 ± 14.8).

Eficacia

Al finalizar el primer periodo (semana 12), la mayor proporción de pacientes que obtuvo respuesta clínica, según el HiSCR, estuvo en el grupo adalimumab (41.8 % vs. 26.0 %, $p = 0.003$). Esta diferencia se mantuvo en el análisis estratificado, según el estadio Hurley: 44.6 % vs. 29.8 % ($p = 0.048$) en los pacientes Hurley II y 38.6 % vs. 21.4 % ($p = 0.027$) en los pacientes Hurley III (ClinicalTrials, 2021b). Este análisis utilizó datos imputados; asumiendo que los pacientes con datos faltantes no respondieron al tratamiento.

Con respecto a los desenlaces secundarios, ninguno de los desenlaces jerárquicos mostró diferencia estadísticamente significativa. Entre los desenlaces no jerárquicos más relevantes, se destaca que en el grupo que recibió adalimumab hubo menor ocurrencia de brote de enfermedad (13.7 % vs. 35.7 %, $p < 0.001$), mayor reducción en

³ El puntaje del DLQI se divide en cuatro categorías según como afecte la vida del paciente: No afecta la vida del paciente (0-1 puntos), efecto pequeño (2-5 puntos), efecto moderado (6-10 puntos), efecto muy grande (11-20 puntos) y efecto extremadamente muy grande (21-30 puntos) (Hongbo et al., 2005).

el recuento de nódulos inflamatorios (-4.2 vs. -1.9, $p < 0.01$) y menor proporción de pacientes con aumento en el recuento de nódulos inflamatorios (17.6 % vs. 35.7 %, $p < 0.001$).

Al finalizar el segundo periodo (semana 36), de los 63 pacientes que recibieron adalimumab y obtuvieron respuesta clínica al finalizar el primer periodo, el 52.4 % de los que continuó recibiendo adalimumab semanalmente, el 50.0 % de los que pasaron a recibir adalimumab cada dos semanas y el 27.3 % de los que pasaron a recibir placebo mantuvieron la respuesta clínica, según el HiSCR. Por otro lado, de los 82 pacientes que recibieron adalimumab y no obtuvieron respuesta clínica al finalizar el primer periodo, el 37.0 % de los que continuó recibiendo adalimumab semanalmente, el 25.9 % de los que pasaron a recibir adalimumab cada dos semanas y el 17.9 % de los que pasaron a recibir placebo obtuvieron respuesta al tratamiento, según el HiSCR. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Finalmente, de los 145 pacientes que recibieron placebo en el primer periodo, y adalimumab semanalmente en el segundo periodo, la proporción de pacientes que obtuvo respuesta clínica se elevó de 26.0 % a 41.4 %.

Seguridad

Durante el primer periodo, en la publicación de Kimball et al. 2016, la incidencia de eventos adversos serios fue la misma en ambos grupos (2/153 [1.3 %] en el grupo adalimumab vs. 2/152 [1.3 %] en el grupo placebo). No obstante, en la página web de clinicaltrials.gov, también se contabilizaron episodios de hidradenitis como EA serios. Esto resultó en que los reportes de EA serios al final del primer periodo fuesen mayores en la página web de clinicaltrials.gov (3/153 [1.96 %] en el grupo adalimumab y 5/152 [3.29 %] en el grupo placebo) que en la publicación de Kimball et al.

En el segundo periodo, la incidencia de EA serios fue de 2.1 % en cada uno de los 3 grupos que recibió adalimumab (3/145 sujetos que recibieron placebo durante el primer periodo y adalimumab en el segundo periodo, 1/48 sujetos que recibieron adalimumab cada 2 semanas, y 1/48 sujetos que recibieron adalimumab semanalmente en el segundo periodo). Ninguno de los 49 sujetos que recibió placebo durante el segundo periodo presentó algún EA serio. En la página web de clinicaltrials.gov también se reportó mayor frecuencia de EA serios, que, en la publicación de Kimball et al., entre los sujetos que recibieron placebo en el primer periodo y adalimumab en el segundo periodo (5/145 [3.45 %]), los que recibieron adalimumab cada 2 semanas (3/48 [6.25 %]), y los que recibieron placebo (2/49 [4.08 %]).

Calidad de vida

Al final del primer periodo (semana 12), entre los sujetos con 3 o más puntos en la medición basal del PGA-SP, los que recibieron adalimumab presentaron mayor porcentaje de cambio en el puntaje PGA-SP (-21.7 % vs. -8.2 %, $p < 0.05$). Este análisis se realizó utilizando datos imputados (última observación realizada). Al medir el cambio



en el puntaje PGA-SP, la diferencia no fue estadísticamente significativa (-1.2 puntos vs. -0.7 puntos). Para este análisis no se realizó imputación de datos.

De forma similar, los sujetos que recibieron adalimumab presentaron mayor probabilidad de culminar el primer periodo con puntaje DLQI de 0 o 1 (6.5 % vs. 1.3 %, $p < 0.05$). Este análisis utilizó datos imputados; asumiendo que los pacientes con datos faltantes no respondieron al tratamiento. La diferencia estadísticamente significativa se mantuvo al medir el cambio en base al puntaje (-5.4 puntos vs. -2.9 puntos, $p < 0.001$). Este análisis utilizó datos imputados; reemplazando los datos faltantes por el último valor medido.

Resultados del ECA PIONEER II

Al inicio del primer periodo, 326 pacientes fueron aleatorizados a los grupos adalimumab ($n=163$) y placebo ($n=163$). La mayoría de características demográficas basales fueron similares entre ambos grupos; excepto por el peso corporal; el cual fue menor en el grupo adalimumab (90.2 ± 21.74 vs. 95.7 ± 25.87 ; $p < 0.05$). Esta diferencia fue más marcada entre los varones (95.9 ± 20.73 vs. 106.5 ± 28.39 ; $p < 0.05$). Por otro lado, es importante resaltar que puntaje Sartorius modificado fue menor en el grupo adalimumab (107.5 ± 80.03 vs. 122.6 ± 88.00).

Eficacia

Al finalizar el primer periodo (12 semanas), la mayor proporción de pacientes que obtuvieron respuesta clínica, según el HiSCR, estuvo en el grupo adalimumab (58.9 % vs. 27.6 %, $p < 0.001$). Esta diferencia se mantuvo al realizar el análisis estratificado según el estadio Hurley: 62.4 % vs. 36.8 % ($p < 0.001$) en los pacientes Hurley II y 55.1 % vs. 17.1 % ($p < 0.001$) en los pacientes Hurley III (ClinicalTrials, 2021a). Este análisis utilizó datos imputados; asumiendo que los pacientes con datos faltantes no respondieron al tratamiento. Sin embargo, en el artículo científico, el material suplementario, ni en la página web de clinicaltrials.gov se ha reportado la proporción de pacientes cuyos datos fueron imputados.

Con respecto a los desenlaces secundarios, los tres desenlaces jerárquicos mostraron diferencia estadísticamente significativa a favor de adalimumab: Proporción de pacientes con recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios menor o igual a dos (44/85 [51.8 %] vs. 28/87 [32.2 %], $p = 0.01$), proporción de pacientes con 30 % de reducción y al menos 1 punto de reducción en la evaluación del dolor (48/105 [45.7 %] vs. 23/111 [20.7 %], $p < 0.001$, y mejoría en el cambio promedio del puntaje Sartorius modificado (-28.9 vs. -9.5, $p < 0.001$). Entre los desenlaces no jerárquicos, se encontró diferencia estadísticamente significativa en los desenlaces relacionados al tratamiento, y los desenlaces relacionados a las lesiones.

Al finalizar el segundo periodo (semana 36), solo 116 de 306 pacientes (37.9 %) habían completado el estudio. De los 94 pacientes que recibieron adalimumab y obtuvieron respuesta clínica al finalizar el primer periodo, el 45.2 % de los que continuó recibiendo adalimumab semanalmente, el 43.8 % de los que pasaron a recibir adalimumab cada



dos semanas y el 35.5 % de los que pasaron a recibir placebo mantuvieron la respuesta clínica, según el HiSCR. Por otro lado, de los 61 pacientes que recibieron adalimumab y no obtuvieron respuesta clínica al finalizar el primer periodo, el 40.0 % de los que continuó recibiendo adalimumab semanalmente, el 9.5 % de los que pasaron a recibir adalimumab cada dos semanas y el 20.0 % de los que pasaron a recibir placebo obtuvieron respuesta al tratamiento, según el HiSCR. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Finalmente, de los 151 pacientes que recibieron placebo durante los dos periodos, la proporción de pacientes que obtuvo respuesta clínica se redujo de 27.6 % a 15.9 %.

Seguridad

Durante el primer periodo, las tasas de EA serios fueron 1.84 % (3/163) y 3.68 % (6/163) en los grupos adalimumab y placebo, respectivamente. Durante el segundo periodo, las tasas de EA serios fueron: 3.9 % (2/51) entre los sujetos que recibieron adalimumab semanalmente en ambos periodos, 3.8 % (2/53) entre los que pasaron a recibir adalimumab cada 2 semanas, y 4.6 % (7/151) en el grupo que recibió placebo en ambos periodos. En ninguno de los 51 sujetos que recibieron adalimumab en el primer periodo y placebo en el segundo periodo se presentaron EA serios.

Calidad de vida

Al final del primer periodo (semana 12), se encontró diferencia estadísticamente significativa en los puntajes del PGA-SP y el DLQI. La diferencia en semanalmente el cambio promedio del PGA-SP entre los grupos adalimumab y placebo (-2.1 puntos vs. -0.8 puntos, $p < 0.001$) fue mayor a la observada en el ECA PIONEER I. No se ha reportado que en este análisis se haya utilizado imputación de datos. Por otro lado, las diferencias en la proporción de pacientes con puntaje 0 o 1 en el DLQI (8.0 % vs. 2.5 %, $p < 0.05$) fueron similares a las observadas en el ECA PIONEER I. Este análisis sí utilizó imputación de datos; asumiendo que los pacientes con datos faltantes no respondieron al tratamiento. De forma similar, la diferencia en el cambio promedio del puntaje DELQI también fue estadísticamente significativa (-5.1 puntos vs. -2.3 puntos, $p < 0.001$). Este análisis utilizó datos imputados; reemplazando los datos faltantes por el último valor medido.

Análisis crítico

Dado que los ECA PIONEER I y PIONEER II tienen similar diseño de estudio, las limitaciones y fortalezas también son similares entre ambos ECA.

Una de las principales limitaciones es la poca información disponible sobre los sujetos con datos imputados. Los métodos de imputación de datos tienen como objetivo, ayudar a lidiar con los datos perdidos; basándose en el principio de reemplazo (Masconi et al., 2015). Aunque se describen los métodos de imputación utilizados y en qué análisis se emplearon, no se reportan las características de los sujetos cuyos datos perdidos fueron imputados en cada uno de los análisis estadísticos. Esto es relevante porque la utilidad



del método de imputación variará según el mecanismo de pérdida de datos (completamente aleatorio, aleatorio y no aleatorio).

Durante el primer periodo se excluyeron a 17/307 (5.54 %) pacientes del ECA PIONEER I y a 20/326 (6.13 %) pacientes del ECA PIONEER II; y durante el segundo periodo, se excluyeron a 120/290 (41.38 %) pacientes del ECA PIONEER I y a 190/306 (62.09 %) pacientes del ECA PIONEER II. Así, solo contabilizando las pérdidas durante el seguimiento, podría considerarse que el riesgo de sesgo y de error en el método de imputación durante el primer periodo es bajo; pero alto en el segundo periodo. Sin embargo, también debe tenerse en cuenta que la ausencia de medición no solo es debida a la pérdida de sujetos durante el seguimiento. Este dato no es reportado en el artículo científico, el material suplementario o la página web de clinicaltrials.gov. De existir otra cantidad de datos perdidos por otros motivos igual o mayor a la cantidad de datos perdidos por pérdida al seguimiento; aumenta el riesgo de sesgo y de pérdida de datos no aleatoria. Esto afecta la utilidad del método de los métodos de imputación empleados y, en consecuencia, la validez de los resultados reportados.

Con respecto a los resultados, llama la atención que las tasas de respuesta de adalimumab y placebo, al final del primer periodo (semana 12) sean tan diferentes entre los ECA: 41.8 % vs. 26.0 % entre los 307 pacientes del PIONEER I y 57.6 % vs. 29 % entre los 263 pacientes sin tratamiento antibiótico basal en el ECA PIONEER II. Aunque se han identificado algunas diferencias entre los sujetos incluidos en cada ECA (e.g. proporción de sujetos de raza negra, cirugía previa para HS, recuento de nódulos inflamatorios, puntaje Sartorius modificado) estas diferencias son pequeñas y por sí solas no podrían explicar una gran diferencia en la tasa de respuesta de los grupos adalimumab (41.8 % en el PIONEER I vs. 57.6 % en el PIONEER II); y al mismo tiempo, similares tasas de respuesta en los grupos placebo (26 % en el PIONEER I vs. 29 % en el PIONEER II). Aunque no puede descartarse la posibilidad que esta diferencia a un error aleatorio, tampoco puede descartarse que las limitaciones descritas previamente hayan podido introducir sesgo en los resultados.

Finalmente, es importante resaltar que la empresa AbbVie patrocinó el ensayo y estuvo involucrada en casi todo el proceso de desarrollo del estudio. Aunque, el personal involucrado directamente en la conducción y manejo del ensayo, mantuvieron el ciego, el manuscrito fue redactado por profesionales financiados por el patrocinador. Así, los 23 autores declararon tener conflictos de interés por haber recibido financiamiento por parte de AbbVie o por haber sido trabajadores, consultores o asesores de la empresa. Esto es importante porque existe evidencia de que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al., 2017).



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de adalimumab para el tratamiento de los pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de HS severa (Hurley III) con respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional (cobertura antibiótica y retinoides).

Actualmente, no existe cura para la HS; por lo que el tratamiento está dirigido a: reducir la formación de nuevas lesiones inflamatorias, tratar las lesiones existentes, controlar los síntomas asociados, y minimizar la morbilidad psicológica asociada para mejorar la calidad de vida del paciente (Ingram, 2021). En EsSalud, los pacientes con HS severa (Hurley III) reciben tratamiento sistémico con antibióticos. La duración del tratamiento antibiótico suele durar semanas o meses; lo cual aumenta el riesgo de desarrollar resistencia antibiótica (Dohmen, 2008). Los pacientes también pueden ser tratados mediante el drenaje de los abscesos; sin embargo, las tasas de éxito son variables y la tasa de recurrencia puede variar entre el 6 % y el 20 % (Mehdizadeh et al., 2015). En consecuencia, es importante evaluar alternativas de tratamiento para los pacientes con HS severa (Hurley III) que sean eficaces y eviten o reduzcan los riesgos asociados al uso prolongado de antibióticos o el manejo quirúrgico.

Luego de realizar la búsqueda sistemática hasta setiembre de 2021, se incluyeron: una GPC desarrollada por la British Association of Dermatologists (BAD), cuatro ETS realizadas por la Scottish Medicines Consortium (SMC), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) de Brasil; y una publicación con los resultados de dos ECA de fase III (PIONEER I y PIONEER II).

La GPC de la BAD recomienda el uso de adalimumab, acitrenina y la excisión quirúrgica amplia como alternativas de tratamiento para los pacientes con HS que no responden a la terapia sistémica convencional. De estas tres alternativas, solo la recomendación de adalimumab es específica para los pacientes con HS moderada a severa (población objetivo del presente dictamen). Adicionalmente, adalimumab es el único tratamiento calificado como recomendación fuerte. Sin embargo, se ha de resaltar que ocho de doce autores declararon tener conflicto de interés con AbbVie (empresa fabricante de adalimumab). Esto es relevante porque la empresa AbbVie también participó activamente en los estudios utilizados como sustento para la recomendación de adalimumab. Ello introduce riesgo de sesgo a favor de adalimumab (Lundh et al., 2017). Si además se toma en cuenta que la guía no fue revisada por pares externos a la BAD, se vuelve mandatorio que esta recomendación, y la evidencia utilizada como sustento (los ECA PIONEER I y PIONEER II), sean analizadas con sumo cuidado.

Las conclusiones de las cuatro ETS (NICE, CONITEC, CADTH, y SMC) fueron a favor del uso de adalimumab. Todas las ETS utilizaron los ECA PIONEER I y PIONEER II en



sus análisis. La CONITEC incluyó, adicionalmente, el ECA fase II M10-467 (Miller et al., 2011). Todas las ETS se apoyaron principalmente en los resultados de la HiSCR, reportada en los ECA PIONEER I y PIONEER II. Al respecto, el NICE y la CONITEC señalan que, si bien adalimumab mostró mayor eficacia clínica y similar perfil de seguridad que placebo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la calidad de vida. Otras observaciones realizadas por el NICE, la CADTH y la CONITEC fueron: Las inconsistencias en los resultados de los estudios PIONEER I y PIONEER II, la menor tasa de respuesta en los pacientes con HS severa (Hurley III), los errores en los análisis de costo-efectividad presentados por AbbVie, y el alto riesgo de sesgo en el segundo periodo de los ECA PIONEER I y PIONEER II. Finalmente, la CATH y el NICE condicionaron la aprobación de adalimumab a un acuerdo confidencial sobre un descuento en el precio de lista de adalimumab. Lo cual sugiere que incluso en países de altos ingresos como el Reino Unido y Canadá, el uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes adultos con HS que no responde al tratamiento convencional no es del todo costo-efectiva.



Con respecto a los estudios primarios, en el presente dictamen solo se incluyeron los ECA de fase III PIONEER I y PIONEER II; dado que son la mejor evidencia disponible para evaluar la eficacia y seguridad de adalimumab, comparado con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de la población objetivo del dictamen (pacientes con HS severa [Hurley III] con respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional). Dado que ambos ECA tienen similar diseño de estudio, las limitaciones también son similares para ambos.



Las limitaciones que afectan la validez de los resultados de la respuesta clínica (HiSCR) de los ECA PIONEER I y PIONEER II ponen en duda la utilidad de estos resultados. La principal limitación es el riesgo de sesgo de selección debido a los sujetos con datos faltantes. Aunque el *Evidence Review Group* del NICE reportó que los datos faltantes y los resultados imputados afectaron principalmente el segundo periodo de estudio (Tappenden et al., 2017), sin la información del número de sujetos con datos faltantes y con datos imputados, no es posible afirmar que los resultados del primer periodo están libres de sesgo.



Adicionalmente, llama la atención que las tasas de respuesta de adalimumab y placebo, al final del primer periodo (semana 12) sean tan diferentes entre los ECA: 41.8 % vs. 26.0 % entre los 307 pacientes del PIONEER I y 57.6 % vs. 29 % entre los 263 pacientes sin tratamiento antibiótico basal en el ECA PIONEER II. Esta diferencia fue descrita en las ETS del NICE, la CADTH y el SMC; pero en ninguna de ellas se pudo dar una explicación de la misma. Incluso, la ETS del NICE expresa que los motivos detrás de esta diferencia permanecen sin ser claros. Aunque se han identificado algunas diferencias entre los sujetos de ambos ECA, estas diferencias son pequeñas y no podrían explicar que, en los pacientes sin terapia antibiótica basal, la tasa de respuesta de adalimumab cambie de 41.8 % a 57.6 %; pero al mismo tiempo la tasa de respuesta de placebo solo cambie de 26 % a 29 %.

La respuesta clínica según el HiSCR, por sí sola, es insuficiente para dar una sentencia de eficacia. Se ha reportado que, al evaluar si el HiSCR está relacionado con otros desenlaces reportados por el paciente (e.g. DLQI), la validez convergente observada fue menor que el rho de Spearman de 0.4. (correlación moderada) (Ingram, 2014). Por lo tanto, aunque el HiSCR es un instrumento reconocido para evaluar la respuesta al tratamiento (EMA, 2014; Kimball, Sobell, et al., 2016); al momento de tomar decisiones, este resultado debe ser evaluado junto con otros desenlaces relevantes para el paciente; especialmente el DLQI y el control del dolor (Ingram, 2014; Kimball et al., 2014). Esto es relevante porque, aunque los puntajes de PGA-SP y DLQI al final el primer periodo (semana 12) mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de adalimumab, estas diferencias fueron pequeñas y no se traducirían en una diferencia clínicamente relevante (Basra et al., 2015). No obstante, debe destacarse que, en ambos ECA, la proporción de sujetos con DLQI de 0 o 1 (la enfermedad no tiene efecto sobre la calidad de vida del paciente) al final del primer periodo (semana 12) fue mayor en el grupo que recibió adalimumab. Aunque este resultado podría sugerir que adalimumab sí tendría un efecto positivo sobre la calidad de vida de los pacientes, debe tenerse en cuenta que estos análisis fueron exploratorios, también incluyeron datos imputados y los análisis no se corrigieron por multiplicidad. Por lo tanto, tampoco puede afirmarse con seguridad que el uso de adalimumab está asociado a una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

La mejora reportada en el corto plazo, con el uso de adalimumab, no se mantiene en el mediano plazo. Además de las limitaciones identificadas en el segundo periodo de los ECA PIONEER I y PIONEER II (i.e. riesgo de sesgo de selección, desgaste, reporte, ausencia de evaluación del cegamiento, los métodos de imputación de datos), debe tomarse en cuenta que aproximadamente la mitad de los pacientes que había logrado la respuesta clínica en las primeras 12 semanas la mantenía en los 6 meses siguientes (a pesar de seguir utilizando adalimumab). En ese sentido, no es posible afirmar que el uso de adalimumab por más de 12 semanas sea eficaz para el tratamiento de la HS.

El perfil de seguridad de adalimumab fue similar al del placebo. Aunque la incidencia de infecciones al finalizar el primer periodo (semana 12) fue mayor en los grupos placebo de ambos ECA, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (24.8 % vs. 28.3 % en el PIONEER I, $p=0.495$ y 25.2 % vs. 32.5 %, $p=0.142$ en el PIONEER II). Además, las incidencias de infecciones serias y eventos adversos serios también fueron infrecuentes en ambos ECA.

Finalmente, debe tomarse en cuenta la participación de AbbVie (empresa fabricante adalimumab) en los estudios. Como se ha señalado previamente, la participación de la empresa fabricante en los estudios que evalúan los medicamentos de interés incrementan los riesgos de sesgo a favor del medicamento en estudio (Lundh et al., 2017). En ese sentido, es importante resaltar que la AbbVie (empresa fabricante adalimumab) participó en la recolección, análisis e interpretación de datos; así como en la redacción, revisión y aprobación del manuscrito de Kimball et al. Esto, sumado a la



ausencia de información relevante para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios (número de sujetos con datos faltantes y/o datos imputados) y las limitaciones y errores metodológicos (a favor de adalimumab) identificados en los análisis de costo-efectividad enviados por AbbVie a las entidades elaboradoras de ETS, se genera mucha suspicacia sobre la validez de los resultados reportados en los ECA PIONEER I y PIONEER II.

Los especialistas de EsSalud indicaron que actualmente se atiende dos casos de HS severa (Hurley III) en Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins”, lo que indica que se trata de una enfermedad poco frecuente y coincide con los reportes previos de baja prevalencia (Jemec & Kimball, 2015). Los especialistas de EsSalud mostraron preocupación por el efecto limitante de la HS en las actividades cotidianas y laborales del paciente, así como, en su salud mental. En ese sentido, estudios realizados en pacientes con HS que contaban con un trabajo han reportado que el 60.4 % disminuyeron su productividad y el 21.2 % lo perdió (Yao et al., 2020). Además, los pacientes con HS pueden presentar depresión (1.6 – 42.9 %), ansiedad (0.8 – 2.9 %) (Matusiak, 2020), y mayor riesgo de suicidio (HR = 2.42; IC 95 %: 1.07 - 5.45; p = 0.0334) (Thorlacius et al., 2018). La escisión quirúrgica amplia es una alternativa terapéutica; sin embargo, las cicatrices pueden limitar la funcionalidad de los pacientes (e.g. las cirugías en región axilar), y la tasa de recurrencia puede ir del 27 % al 69 % (Fertitta et al., 2020; Kofler et al., 2018; Ritz et al., 1998).

Se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la HS es una enfermedad folicular cutánea, crónica, inflamatoria, recurrente e infrecuente, ii) especialistas de EsSalud señalan que en los pacientes con HS severa (Hurley III) que no responden al tratamiento sistémico convencional, el tratamiento con adalimumab sería mejor alternativa que continuar con la terapia antibiótica o la cirugía (alternativas disponibles en EsSalud), iii) los resultados de los ECA pivotaes (PIONEER I y PIONEER II) muestran que el uso de adalimumab, comparado con placebo, está asociado a una mayor tasa de respuesta clínica según el HiSCR, pero no muestran mejoría en la calidad de vida, iv) en ambos ECA (PIONEER I y PIONEER II), el perfil de seguridad de adalimumab fue similar al del placebo, v) las limitaciones en ambos ECA afectan la validez de los resultados de eficacia (respuesta clínica según el HiSCR); particularmente, después de las 12 semanas de tratamiento, vi) las cuatro ETS evaluadas aprueban el uso de adalimumab; no obstante, dos (NICE y CONITEC) identificaron limitaciones en los ECA PIONEER que afectan la validez de los resultados después de 12 semanas de tratamiento y dos (CADTH y NICE) condicionaron el uso de adalimumab a un descuento confidencial en su precio de lista, vii) en la GPC de la BAD, el uso de adalimumab es una recomendación fuerte y la cirugía (alternativa disponible en EsSalud) es una recomendación débil para el tratamiento de pacientes con HS que no responden a la terapia sistémica convencional, viii) las lesiones de la HS afectan la salud mental de los pacientes y las cicatrices post-quirúrgicas podrían limitar la funcionalidad de los pacientes.



VI. CONCLUSIONES

- El presente documento técnico recoge la mejor evidencia disponible hasta setiembre de 2021 con relación a la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en paciente mayor a 12 años con diagnóstico de HS severa con respuesta insuficiente a tratamiento sistémico convencional.
- Se identificaron: una GPC de la BAD; cuatro ETS de SMC, CADTH, NICE y CONITEC y dos ECA de fase III (PIONEER I y PIONEER II).
- Para el tratamiento de pacientes con HS que no responden al tratamiento sistémico, la GPC de la BAD recomienda la escisión quirúrgica y el uso de adalimumab; sin embargo, solo este último está dirigido a pacientes con HS severa.
- Las conclusiones de las cuatro ETS (SMC, CADTH, NICE, a CONITEC) fueron a favor del uso de adalimumab. Todas las ETS se basaron principalmente en los resultados de los ECA PIONEER I y PIONEER II. Aunque las ETS de NICE y CONITEC identificaron limitaciones afectan la validez de los resultados; también señalaron que dichas limitaciones afectaron particularmente el segundo periodo de seguimiento. Así, las ETS de la CADTH y NICE, condicionaron el uso de adalimumab a un descuento confidencial.
- Los resultados de los ECA PIONEER I y PIONEER II mostraron que, comparado con placebo, el uso de adalimumab (durante 12 semanas) estuvo asociado a una mayor tasa de respuesta (según el HiSCR), pero no mostró diferencia en la calidad de vida o el perfil de seguridad. La ausencia de información sobre la cantidad de datos imputados introduce riesgo de sesgo y afecta la validez de los resultados; particularmente después de las 12 semanas de tratamiento. Entre las semanas de tratamiento 12 y 36, las tasas de respuesta disminuyeron progresivamente hasta el 50 %, aproximadamente.
- Los especialistas de EsSalud enfatizan que las cicatrices producidas tras la escisión quirúrgica amplia (alternativa disponible en EsSalud) pueden afectar la funcionalidad de los pacientes; además, de haberse reportado en la evidencia científica que, luego de la cirugía, la recurrencia de la enfermedad ocurre entre el 27 % y el 69 % de los pacientes.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de adalimumab para el tratamiento de los pacientes adultos con diagnóstico de HS severo (Hurley III) con respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Dado que la evidencia está limitada a la población adulta, el IETSI no aprueba el uso de adalimumab para los pacientes menores de 18 años. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N° 1 y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizar el producto farmacéutico adalimumab, los médicos tratantes deben llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportarlos al Comité Farmacéutico correspondiente y al IETSI-EsSalud, según lo especificado en la Directiva N.º 003-IETSI-SALUD-2016. Cada informe deberá ser enviado cada 12 semanas y deberá incorporar la siguiente información clínica (Según Anexo N.º 1):

1. Estadio Hurley
2. Recuento de nódulos inflamatorios, abscesos y fístulas drenantes
3. Puntaje Sartorius
4. Notificación de sospecha de reacción adversa y/o informe de investigación de sospecha de reacción adversa a adalimumab del Comité de Farmacovigilancia, de corresponder
5. Reporte de calidad de vida (DLQI, PGA-SP)



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alikhan, A., Sayed, C., Alavi, A., Alhusayen, R., Brassard, A., Burkhart, C., Crowell, K., Eisen, D. B., Gottlieb, A. B., Hamzavi, I., Hazen, P. G., Jaleel, T., Kimball, A. B., Kirby, J., Lowes, M. A., Micheletti, R., Miller, A., Naik, H. B., Orgill, D., & Poulin, Y. (2019). North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(1), 76-90. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.067>

Armstrong, A. W., Pinsky, B., Sundaram, M., Shu, L., & Bao, Y. (2015). Adalimumab improves health-related quality of life (HRQoL) in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa (HS): Results from the first 12 weeks of PIONEER II. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(5), AB38. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.166>

Basra, M. K. A., Salek, M. S., Camilleri, L., Sturkey, R., & Finlay, A. Y. (2015). Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data. *Dermatology*, 230(1), 27-33. <https://doi.org/10.1159/000365390>

Benito Ruiz, P. (2004). Humira®: Terapia biológica humana. *Revista Española de Reumatología*, 31(4), 190-193.

CADTH. (2016). *ADALIMUMAB (Humira – AbbVie Corporation) New Indication: Hidradenitis Suppurativa*. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0455_complete_Humira-HS_May-24-16_e.pdf

ClinicalTrials. (2021a). *Efficacy and Safety Study of Adalimumab in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa—Study Results—ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01468233>

ClinicalTrials. (2021b). *Efficacy and Safety Study of Adalimumab in Treatment of Hidradenitis Suppurativa—Study Results—ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01468207>

CONITEC. (2018). *Adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave*. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Adalimumabe_HidradeniteSupurativa_CP40_2018.pdf

Danby, F. W., & Margesson, L. J. (2010). Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Clinics*, 28(4), 779-793. <https://doi.org/10.1016/j.det.2010.07.003>

DIGEMID. (2021). *Registro de Productos Farmacéuticos*. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>

Dohmen, P. M. (2008). Antibiotic resistance in common pathogens reinforces the need to minimise surgical site infections. *The Journal of Hospital Infection*, 70 Suppl 2, 15-20. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(08\)60019-5](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(08)60019-5)



Drugs. (2021). *Humira (adalimumab) FDA Approval History*. Drugs.Com. <https://www.drugs.com/history/humira.html>

Ellis, L. Z. (2012). Hidradenitis suppurativa: Surgical and other management techniques. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, 38(4), 517-536. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2011.02186.x>

EMA. (2014). *CHMP extension of indication variation assessment report*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-00127-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Escudero Herra, Jemec, Gottlieb, Forman, Giamarellos-Bourboulis, Reguiai, & Gu. (2015). Efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results from PIONEER II, a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(5), AB45. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.192>

European Medicines Agency. (2021). *Humira* [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>

Fertitta, L., Hotz, C., Wolkenstein, P., Méningaud, J. p., Sawan, D., Hersant, B., & Sbidian, E. (2020). Efficacy and satisfaction of surgical treatment for hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(4), 839-845. <https://doi.org/10.1111/jdv.16135>

Finlay, A. y., & Khan, G. k. (1994). Dermatology Life Quality Index (DLQI)—A simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology*, 19(3), 210-216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x>

Gao, M., Wang, P.-G., Cui, Y., Yang, S., Zhang, Y.-H., Lin, D., Zhang, K.-Y., Liang, Y.-H., Sun, L.-D., Yan, K.-L., Xiao, F.-L., Huang, W., & Zhang, X.-J. (2006). Inversa acne (hidradenitis suppurativa): A case report and identification of the locus at chromosome 1p21.1-1q25.3. *The Journal of Investigative Dermatology*, 126(6), 1302-1306. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700272>

Gener, G., Canoui-Poitaine, F., Revuz, J. E., Faye, O., Poli, F., Gabison, G., Pouget, F., Viallette, C., Wolkenstein, P., & Bastuji-Garin, S. (2009). Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: A series of 116 consecutive patients. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 219(2), 148-154. <https://doi.org/10.1159/000228334>

Giamarellos-Bourboulis, E. J., Sobell, J., Ryan, C., Wolkenstein, P. J., Geng, Z., & Mulder, G. D. (2017). Infection-free Clinical Response Among Patients With Hidradenitis Suppurativa Who Were Treated With Adalimumab: Results from Two Phase 3 Studies. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*, 29(11), E98-E102.

Gottlieb, A., Menter, A., Armstrong, A., Ocampo, C., Gu, Y., & Teixeira, H. D. (2016). Adalimumab Treatment in Women With Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa from the Placebo-Controlled Portion of a Phase 2, Randomized, Double-Blind Study. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 15(10), 1192-1196.

Gulliver, W., Bachelez, H., Yeon Paek, S., Qureshi, A., Geng, Z., & Mulder, G. (2017). Concomitant antibiotic use in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa who were treated with adalimumab or placebo in a phase 3 study



(PIONEER II). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(6), AB81.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.329>

Hongbo, Y., Thomas, C. L., Harrison, M. A., Salek, M. S., & Finlay, A. Y. (2005). Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *The Journal of Investigative Dermatology*, 125(4), 659-664.
<https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23621.x>

Humira. (2013). *HUMIRA® (adalimumab)*. <https://www.humira.com/hidradenitis-suppurativa/treatment/how-humira-works-hs>

Ingram. (2021). *Hidradenitis suppurativa: Management—UpToDate*.
https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/hidradenitis-suppurativa-management?search=hidradenitis&source=search_result&selectedTitle=1~83&usage_type=default&display_rank=1#H41871344

Ingram, J. R. (2014). Hidradenitis suppurativa outcome measures and treatment goals. *The British Journal of Dermatology*, 171(6), 1293-1294. <https://doi.org/10.1111/bjd.13396>

Ingram, J. R. (2017). Interventions for Hidradenitis Suppurativa: Updated Summary of an Original Cochrane Review. *JAMA Dermatology*, 153(5), 458-459.
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0432>

Ingram, J. R., Collier, F., Brown, D., Burton, T., Burton, J., Chin, M. F., Desai, N., Goodacre, T. E. E., Piguet, V., Pink, A. E., Exton, L. S., & Mohd Mustapa, M. F. (2019). British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *The British Journal of Dermatology*, 180(5), 1009-1017. <https://doi.org/10.1111/bjd.17537>

Ingram, J. R., Woo, P. N., Chua, S. L., Ormerod, A. D., Desai, N., Kai, A. C., Hood, K., Burton, T., Kerdel, F., Garner, S. E., & Piguet, V. (2016). Interventions for hidradenitis suppurativa: A Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. *The British Journal of Dermatology*, 174(5), 970-978.
<https://doi.org/10.1111/bjd.14418>

Ingram, J. R., Woo, P.-N., Chua, S. L., Ormerod, A. D., Desai, N., Kai, A. C., Hood, K., Burton, T., Kerdel, F., Garner, S. E., & Piguet, V. (2015). Interventions for hidradenitis suppurativa. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD010081.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010081.pub2>

Jemec, G. B. E. (1988). The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *British Journal of Dermatology*, 119(3), 345-350. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1988.tb03227.x>

Jemec, G. B. E., Heidenheim, M., & Nielsen, N. H. (1996). The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 35(2, Part 1), 191-194. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(96\)90321-7](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90321-7)

Jemec, G. B. E., & Kimball, A. B. (2015). Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(5 Suppl 1), S4-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.052>

Kimball, A. B., Jemec, G. B. E., Yang, M., Kageleiry, A., Signorovitch, J. E., Okun, M. M., Gu, Y., Wang, K., Mulani, P., & Sundaram, M. (2014). Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical



Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *The British Journal of Dermatology*, 171(6), 1434-1442. <https://doi.org/10.1111/bjd.13270>

Kimball, A. B., Kerdel, F., Adams, D., Mrowietz, U., Gelfand, J. M., Gniadecki, R., Prens, E. P., Schlessinger, J., Zouboulis, C. C., van der Zee, H. H., Rosenfeld, M., Mulani, P., Gu, Y., Paulson, S., Okun, M., & Jemec, G. B. E. (2012). Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: A parallel randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 157(12), 846-855. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00004>

Kimball, A. B., Okun, M. M., Williams, D. A., Gottlieb, A. B., Papp, K. A., Zouboulis, C. C., Armstrong, A. W., Kerdel, F., Gold, M. H., Forman, S. B., Korman, N. J., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Crowley, J. J., Lynde, C., Reguiai, Z., Prens, E.-P., Alwawi, E., Mostafa, N. M., Pinsky, B., ... Jemec, G. B. E. (2016, agosto 3). *Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa (world)* [Research-article]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504370>; Massachusetts Medical Society. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504370>

Kimball, A. B., Sobell, J. M., Zouboulis, C. C., Gu, Y., Williams, D. A., Sundaram, M., Teixeira, H. D., & Jemec, G. B. E. (2016). HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): A novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 30(6), 989-994. <https://doi.org/10.1111/jdv.13216>

Kofler, L., Schweinzer, K., Heister, M., Kohler, M., Breuninger, H., & Häfner, H.-M. (2018). Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: An analysis of postoperative outcome, cosmetic results and quality of life in 255 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(9), 1570-1574. <https://doi.org/10.1111/jdv.14892>

Lu, J.-W., Huang, Y.-W., & Chen, T.-L. (2021). Efficacy and safety of adalimumab in hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 100(22), e26190. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026190>

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>

Martorell, A., García-Martínez, F. J., Jiménez-Gallo, D., Pascual, J. C., Pereyra-Rodríguez, J., Salgado, L., & Vilarrasa, E. (2015). Actualización en hidradenitis suppurativa (I): Epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 106(9), 703-715. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.06.004>

Masconi, K. L., Matsha, T. E., Erasmus, R. T., & Kengne, A. P. (2015). Effects of Different Missing Data Imputation Techniques on the Performance of Undiagnosed Diabetes Risk Prediction Models in a Mixed-Ancestry Population of South Africa. *PLoS One*, 10(9), e0139210. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139210>

Matusiak, Ł. (2020). Profound consequences of hidradenitis suppurativa: A review. *British Journal of Dermatology*, 183(6), e171-e177. <https://doi.org/10.1111/bjd.16603>

Mehdizadeh, A., Hazen, P. G., Bechara, F. G., Zwingerman, N., Moazenzadeh, M., Bashash, M., Sibbald, R. G., & Alavi, A. (2015). Recurrence of hidradenitis suppurativa after



surgical management: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(5 Suppl 1), S70-77. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.044>

Mendonça, C. O., & Griffiths, C. E. M. (2006). Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *The British Journal of Dermatology*, 154(5), 977-978. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07155.x>

Miller, I., Lynggaard, C. d., Lophaven, S., Zachariae, C., Dufour, D. n., & Jemec, G. b. e. (2011). A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 165(2), 391-398. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10339.x>

Mohd Mustapa, M. F., Exton, L. S., Bell, H. K., Ormerod, A. D., Hughes, J. R., Levell, N. J., Smith, C. H., & McHenry, P. M. (2017). Updated guidance for writing a British Association of Dermatologists clinical guideline: The adoption of the GRADE methodology 2016. *The British Journal of Dermatology*, 176(1), 44-51. <https://doi.org/10.1111/bjd.15201>

Mrowietz, U., Williams, D., & Sundaram, M. W., Y. (2012). Adalimumab improves health-related quality of life and work productivity in patients with hidradenitis suppurativa: Results from a placebo-controlled phase II trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66(4), AB42. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.11.184>

Napolitano, M., Megna, M., Timoshchuk, E. A., Patruno, C., Balato, N., Fabbrocini, G., & Monfrecola, G. (2017). Hidradenitis suppurativa: From pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 10, 105-115. <https://doi.org/10.2147/CCID.S111019>

NICE. (2016). *Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta392/resources/adalimumab-for-treating-moderate-to-severe-hidradenitis-suppurativa-pdf-82602906813637>

Parks, R. W., & Parks, T. G. (1997). Pathogenesis, clinical features and management of hidradenitis suppurativa. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 79(2), 83-89.

Puri, N., & Talwar, A. (2011). A study on the management of hidradenitis suppurativa with retinoids and surgical excision. *Indian Journal of Dermatology*, 56(6), 650-651. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.91821>

Reddy, S., Orenstein, L. A. V., Strunk, A., & Garg, A. (2019). Incidence of Long-term Opioid Use Among Opioid-Naive Patients With Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatology*, 155(11), 1284-1290. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.2610>

Revuz, J. (2009). Hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23(9), 985-998. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03356.x>

Revuz, J. E., Canoui-Poitaine, F., Wolkenstein, P., Viallette, C., Gabison, G., Pouget, F., Poli, F., Faye, O., Roujeau, J. C., Bonnelye, G., Grob, J. J., & Bastuji-Garin, S. (2008). Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(4), 596-601. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.06.020>



Ritz, J. P., Runkel, N., Haier, J., & Buhr, H. J. (1998). Extent of surgery and recurrence rate of hidradenitis suppurativa. *International Journal of Colorectal Disease*, 13(4), 164-168. <https://doi.org/10.1007/s003840050159>

Rompel, R., & Petres, J. (2000). Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, 26(7), 638-643. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2000.00043.x>

Scheinfeld, N., Sundaram, M., Teixeira, H., Gu, Y., & Okun, M. (2016). Reduction in pain scores and improvement in depressive symptoms in patients with hidradenitis suppurativa treated with adalimumab in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *Dermatology Online Journal*, 22(3), 13030/qt38x5922j.

SMC. (2016). *Adalimumab 40mg/0.8mL solution for injection (Humira)*. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1191/adalimumab_humira_final_apri_2016_for_website.pdf

Sociedad Argentina de Dermatología. (2019). *Hidradenitis Suppurativa. Guía de tratamiento 2019*. <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/12/Consenso-Hidradenitis-Suppurativa-2019-14112019.pdf>

Tappenden, P., Carroll, C., Stevens, J. W., Rawdin, A., Grimm, S., Clowes, M., Kaltenthaler, E., Ingram, J. R., Collier, F., & Ghazavi, M. (2017). Adalimumab for Treating Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*, 35(8), 805-815. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0488-2>

Tchero, H., Herlin, C., Bekara, F., Fluieraru, S., & Teot, L. (2019). Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 85(3), 248-257. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_69_18

Thorlacius, L., Cohen, A. D., Gislason, G. H., Jemec, G. B. E., & Egeberg, A. (2018). Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *The Journal of Investigative Dermatology*, 138(1), 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.008>

van der Zee, H. H., Longcore, M., Geng, Z., & Garg, A. (2020). Weekly adalimumab treatment decreased disease flare in hidradenitis suppurativa over 36 weeks: Integrated results from the phase 3 PIONEER trials. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 34(5), 1050-1056. <https://doi.org/10.1111/jdv.16023>

Weber-LaShore, A., & Huppert, J. S. (2009). Hidradenitis Suppurativa in a Pre-Pubertal Female. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 22(2), e53. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2009.01.047>

Yao, Y., Jørgensen, A.-H. R., & Thomsen, S. F. (2020). Work productivity and activity impairment in patients with hidradenitis suppurativa: A cross-sectional study. *International Journal of Dermatology*, 59(3), 333-340. <https://doi.org/10.1111/ijd.14706>

Zee, H. H. van der, Boer, J., Prens, E. P., & Jemec, G. B. E. (2009). The Effect of Combined Treatment with Oral Clindamycin and Oral Rifampicin in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*, 219(2), 143-147. <https://doi.org/10.1159/000228337>



Zouboulis, C. C., Desai, N., Emtestam, L., Hunger, R. E., Ioannides, D., Juhász, I., Lapins, J., Matusiak, L., Prens, E. P., Revuz, J., Schneider-Burrus, S., Szepietowski, J. C., van der Zee, H. H., & Jemec, G. B. E. (2015). European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 29(4), 619-644. <https://doi.org/10.1111/jdv.12966>

Zouboulis, C. C., Okun, M. M., Prens, E. P., Gniadecki, R., Foley, P. A., Lynde, C., Weisman, J., Gu, Y., Williams, D. A., & Jemec, G. B. E. (2019). Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(1), 60-69.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.040>



IX. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el tratamiento con adalimumab, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico* tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes con diagnóstico de hidradenitis supurativa grave (Hurley III) con respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional (cobertura antibiótica y retinoides).
Grupo etario	Pacientes adultos (18 años a más).
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 semanas.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento¹	<ol style="list-style-type: none"> 1. Paciente con diagnóstico clínico de hidradenitis supurativa 2. Recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios: tres (03) o mayor. 3. Lesiones en al menos dos (02) áreas anatómicas distintas; una de ellas en estadio Hurley III². 4. Sin respuesta al tratamiento³ luego de 90 días de terapia sistémica convencional (cobertura antibiótica y retinoides). 5. Ausencia de contraindicaciones para el uso de adalimumab según lo señalado en la ficha técnica aprobada por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID).
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N°7	<p>Informe a ser enviado cada 12 semanas, adjuntando la siguiente información clínica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estadio Hurley. 2. Recuento de nódulos inflamatorios, abscesos y fístulas drenantes. 3. Puntaje Sartorius. 4. Notificación de sospecha de reacción adversa y/o informe de investigación de sospecha de reacción adversa a adalimumab del Comité de Farmacovigilancia⁴, de corresponder. 5. Reporte de calidad de vida: Dermatology Life Quality Index (DLQI) y Patient global assessment – skin pain (PGA-SP).
Criterios para la suspensión del medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ausencia de respuesta al tratamiento³ luego de 12 semanas de tratamiento con adalimumab. 2. Reacción adversa al tratamiento con adalimumab según el informe de investigación de sospecha de reacción adversa a adalimumab del Comité de Farmacovigilancia⁴ 3. Otros, según lo señalado en la ficha técnica aprobada la DIGEMID.

El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de dermatología de establecimientos de salud nivel II o III.

¹ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

² Afectación difusa o casi difusa, o múltiples tractos interconectados y abscesos en toda el área.

³ Respuesta al tratamiento (HiSCR): Al menos 50 % de reducción en el recuento de nódulos inflamatorios, sin incremento en el recuento de abscesos o fístulas drenantes.

⁴ El informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla) enviada al Comité de Farmacovigilancia; todo lo señalado se encuentra establecido en la Directiva N° 002- IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud". <http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecn/R002-IETSI-2019.pdf>



X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	(Hidradenitis Suppurativa[Mesh] OR Suppurative Hidradenit*[tiab] OR Acne Inversa[tiab]) AND (Adalimumab[Mesh] OR Adalimumab[tiab] OR Cyltezo[tiab] OR Amjevita[tiab] OR Humira[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	49

Fecha de búsqueda: 18/09/2021

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	MeSH descriptor: [Hidradenitis Suppurativa] explode all trees	96
#2	(Suppurati* NEAR/3 Hidradenit*):ti,ab,kw	260
#3	(Acne NEAR/1 Inversa):ti,ab,kw	18
#4	#1 OR #2 OR #3	260
#5	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	793
#6	Adalimumab:ti,ab,kw	3397
#7	Cyltezo:ti,ab,kw	1
#8	Amjevita:ti,ab,kw	2
#9	Humira:ti,ab,kw	407
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3410
#11	#4 AND #10	101

Fechas de búsqueda: 18/09/2021

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	(MH Hidradenitis Suppurativa OR Hidradenit\$ OR Inversa) AND (MH Adalimumab OR Adalimumab OR Cyltezo OR Amjevita OR Humira) [Words]	4

Fechas de búsqueda: 18/09/2021

