PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 41-2022

ADALIMUMAB
40 mg Solución Inyectable

TRATAMIENTO DE UVEÍTIS ACTIVA NO INFECCIOSA Y FALLA AL TRATAMIENTO CONSERVADOR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

TRATAMIENTO DE UVEÍTIS ACTIVA NO INFECCIOSA Y CON RESPUESTA INADECUADA A CORTICOIDES E INMUNOMODULADORES EN PACIENTES ADULTOS

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales - PNUME)

Lima, Mayo de 2022

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – **DFAU***
*Equipo de Uso Racional de Medicamentos – **EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Adalimumab 40 mg Solución Inyectable para el tratamiento de uveítis activa no infecciosa y falla al tratamiento conservador en pacientes pediátricos y el tratamiento de uveítis activa no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores en pacientes adultos. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 41-2022. Lima, Perú. Mayo de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA 4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés 4
1.1.1. Descripción de la condición clínica 4
1.1.2. Diagnóstico 5
1.1.3. Fisiopatología 6
1.1.4. Datos epidemiológicos 6
1.1.5. Tratamiento 7
1.2. Descripción de la tecnología de interés 9
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada 9
1.2.2. Farmacodinamia 9
1.2.3. Farmacocinética 10
1.2.4. Aspectos posológicos y formas de administración 10
1.2.5. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras 11
1.2.6. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS 11
1.2.7. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) 11
2. PREGUNTA CLÍNICA 13
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) 13
3.1. Estrategia de búsqueda 13
3.2. Criterios de inclusión 14
3.3. Criterios de exclusión 14
3.4. Estudios identificados y seleccionados 14
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 15
4.1 Sumarios 15
4.2 Guías de Práctica Clínica 18
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 19
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 23
6.1 Revisiones Sistemáticas 23
6.2 Ensayos clínicos aleatorizados 26
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD 28
7.1 Revisiones sistemáticas 28
7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados 29
7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) 30

7.4 VigiAccess 30

7.5 Eudrovigilancia 30

8. OTROS ESTUDIOS 31

9. DATOS DE CONSUMO 32

10. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 32

10.1 Reporte de Precio de Medicamento 32

10.2 Costo de tratamiento por paciente al año 33

11. RESUMEN 33

12. CONCLUSIONES 36

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación en Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social de Salud (EsSalud) solicitó la inclusión de Adalimumab 40 mg Solución Inyectable SC al Petitorio Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de uveítis no infecciosa y falla al tratamiento conservador en pacientes pediátricos y el tratamiento de uveítis no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores en pacientes adultos. El número de casos anuales reportados es de 52.4 por 100,000 personas por año.

Denominación Común Internacional:	Adalimumab
Formulación solicitada:	Adalimumab 40 mg Solución Inyectable Subcutánea
Registro Sanitario[1]:	• 04 registros sanitarios vigentes para Adalimumab 40 mg/0.8 mL • 01 registro sanitario vigente para Adalimumab 40 mg/0.4 mL
Alternativas en el PNUME[2]:	Ciclofosfamida + corticoides (paciente adulto)

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica[3,4,5,6,7]

La uveítis es una inflamación intraocular de la túnica o capa media (la cual es vascularizada y pigmentada) de los ojos denominada úvea o tracto uveal; esta estructura se encuentra ubicada por debajo de la esclerótica (parte blanca del ojo) y se encuentra constituida por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides.

Para poder realizar una clasificación de los diferentes tipos de uveítis, en el 2004 se llevó a cabo un evento-taller para abordar la estandarización en relación a la nomenclatura de la uveítis en relación a la notificación de datos clínicos, como resultados, la uveítis se clasificó de la siguiente manera:

Según la ubicación anatómica
– Uveítis anterior – Uveítis intermedia – Uveítis posterior – Panuveítis
Según la evolución clínica
– Uveítis aguda – Uveítis recurrente – Uveítis crónica

[1] DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [consultado 15 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso 15 de mayo de 2022.
[3] Gamalero L, Simonini G, Ferrara G, Polizzi S, Giani T, Cimaz R. Evidence-Based Treatment for Uveitis. Isr Med Assoc J. 2019 Jul;21(7):475-479. PMID: 31507124.
[4] Bonnet, C.; Brézin, A. (2019). Uvéites, éléments d'orientation diagnostique. Journal Français d'Ophtalmologie, (), S0181551219304668–. doi:10.1016/j.jfo.2019.03.038
[5] Bonnet C, Brézin A. Uvéites, éléments d'orientation diagnostique [Uveitis: Diagnosis and work-up]. J Fr Ophtalmol. 2020 Feb;43(2):145-151. French. doi: 10.1016/j.jfo.2019.03.038. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31813553.
[6] Joltikov KA, Lobo-Chan AM. Epidemiology and Risk Factors in Non-infectious Uveitis: A Systematic Review. Front Med (Lausanne). 2021 Sep 10;8:695904. doi: 10.3389/fmed.2021.695904. PMID: 34568364
[7] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005 Sep;140(3):509-16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057. PMID: 16196117; PMCID: PMC8935739.

Según la etiología
– Uveítis infecciosa – Uveítis no infecciosa (con asociación sistémica conocida o no conocida)
Según su histología
– Uveítis granulomatosa – Uveítis no granulomatosa

En relación a la ubicación anatómica en donde ocurra la inflamación, la uveítis puede denominarse: *"uveítis anterior*", *"uveítis intermedia"* o *"uveítis posterior"*. Por otro lado, el término "*panuveítis"* se utiliza cuando la inflamación se produce en todos los compartimentos anatómicos del ojo.

Clasificación de la uveítis por el sitio anatómico primario de inflamación[8]		
Clasificación	**Sitio primario de inflamación**	**Estructura afectada**
Anterior	Cámara anterior	• Iritis (iris) • Iridociclitis (iris y cuerpo ciliar
Intermedio	Humor vítreo	• *Pars planitis*
Posterior	Retina y/o coroides	• Coroiditis focal, multifocal o difusa • Vasculitis retiniana
Panuveítis	Cámara anterior, humor vítreo, retina y/o coroides	• Iritis (iris) • Iridociclitis (iris y cuerpo ciliar) • *Pars planitis* (pars plana) • Coroiditis focal, multifocal o difusa

Por otro lado, partiendo de la etiología, el origen de la uveítis puede ser no infecciosa (cuando la inflamación es de tipo autoinmune) o infecciosa (cuando el agente causal es un agente patógeno).

1.1.2. Diagnóstico[8,9,10]

En términos generales, la uveítis como tal, representa un dilema diagnóstico tanto para los profesionales oftalmólogos u otros profesionales de la salud. El diagnóstico casi siempre es "presuntivo".

El diagnóstico de la uveítis no infecciosa es un desafío, pues se necesita de un enfoque multidisciplinario entre los diferentes profesionales de salud, con el fin de mejorar la identificación y el manejo entre los pacientes. Específicamente, la colaboración debe ser más estrecha entre los oftalmólogos y reumatólogos, que son quienes desempeñan un papel importante en el diagnóstico y el tratamiento adecuado de los pacientes, dado que la uveítis no infecciosa es una enfermedad ocular inmunomediada que puede estar asociada a enfermedades sistémicas.

Al no haber un diagnóstico claro, la uveítis no infecciosa se puede diagnosticar a partir de los signos y síntomas que se desencadenan en relación a la localización anatómica de la inflamación, la misma que se puede vincular con enfermedades sistémicas vinculadas, así tenemos:

Si se quisiera emplear técnicas, pruebas o herramientas para el diagnóstico de uveítis, estas pueden incluir:

- Angiografía con fluoresceína y con indocianina verde
- Tomografía de coherencia óptica y ultrasonido

[8] Rosenbaum, James T.; Bodaghi, Bahram; Couto, Cristobal; Zierhut, Manfred; Acharya, Nisha; Pavesio, Carlos; et al. (2019). New Observations and Emerging Ideas in Diagnosis and Management of Non-infectious Uveitis: A Review. Seminars in Arthritis and Rheumatism, (), S0049017218305572–. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.06.004
[9] Mustafa, Murtaza & P.Muthusamy, & Hussain, SS & Shimmi, Sadia & MM.Sein,. (2014). Uveitis: Pathogenesis, Clinical presentations and Treatment. The Journal of Pharmacy. 4. 42-47. 10.9790/3013-0401201042047.
[10] Maroto JP. Uveitis. Rev Med Cos Cen. 2015;72(616):643-646.

- Autofluorescencia del fondo ocular (es la técnica más reciente)
- Determinación del antígeno leucocitario humano (HLA)

1.1.3. Fisiopatología[11]

La uveítis no infecciosa, al considerarse generalmente como una patología autoinmune, se origina por las alteraciones del sistema inmunitario; puede provocar daños en los tejidos que componen la úvea, y por tanto determinar la patogénesis, la misma que se evidencia con aberraciones inmunológicas que son claramente identificables en los pacientes.

La uveítis no infecciosa es una condición autoinmune que está mediada por las células T de la línea CD4. La activación de estas células, da como resultado una mayor producción de IL-2, interferón-γ y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). En ese sentido, la influencia del entorno ocular local es fundamental para regular la inmunidad mediada por las células T, por lo que el desencadenamiento de la uveítis produce una acumulación de células inflamatorias y por consiguiente daño de los tejidos oculares.

La inmunidad ocular es una característica de los compartimientos internos del ojo, y por tanto representa el mecanismo fisiológico por el cual se proporciona al ojo la protección contra agentes patógenos, así como de proteger el delicado eje visual del potencial destructor de la vista que es representado por la inflamación inmunógena.

1.1.4. Datos epidemiológicos[12,13,14,15,16]

En todo el mundo, la prevalencia de la uveítis no infecciosa varía ampliamente. La información epidemiologia en relación a la uveítis no infecciosa es escasa. La mayoría de estudios epidemiológicos analizan sus datos en base a la etiología, la cual puede clasificarse como infecciosa, no infecciosa e idiopática.

La uveítis tiene una prevalencia que oscila entre 17 y 52 casos por cada 100,000 habitantes, por esta razón se la clasifica como una enfermedad rara. Siendo más frecuente entre personas con edad de 20 a 59 años. Además, se la considera como la cuarta causa más común de ceguera entre la población y su impacto económico y social aún no ha sido evaluado.

De acuerdo a las zonas anatómicas donde se desarrolla la uveítis no infecciosa, las incidencias son: la uveítis anterior es la más frecuente con un total de 47.5% de casos. En el caso de la panuveítis y la uveítis posterior, ambas comparten el mismo porcentaje de incidencias con un 20% de casos. Por último, la uveítis intermedia es la menos incidencia presenta, siendo la menos común, teniendo entre un aproximado de 10% a 15% de los casos. La uveítis puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, en la población pediátrica es relativamente infrecuente, representa entre el 2% al 15% de todos los casos.

En el Perú, el Instituto Nacional de Oftalmología (INO), en el 2019 realizo un Análisis de la Situación de Salud, en donde se encontró que en su Servicio de Úvea, se atendieron en ese año un total de 5,831 (2.6%) de casos de uveítis.

---

[11] Gupta R, Murray PI. Chronic non-infectious uveitis in the elderly: epidemiology, pathophysiology and management. Drugs Aging. 2006;23(7):535-58. doi: 10.2165/00002512-200623070-00001. PMID: 16930083.
[12] Joltikov KA, Lobo-Chan AM. Epidemiology and Risk Factors in Non-infectious Uveitis: A Systematic Review. Front Med (Lausanne). 2021;8:695904. Published 2021 Sep 10. doi:10.3389/fmed.2021.695904
[13] Wakefield, Denis; Chang, John H (2005). Epidemiology of Uveitis. International Ophthalmology Clinics, 45(2), 1–13. doi:10.1097/01.iio.0000155938.83083.94
[14] Siiskonen M, Hirn I, Pesälä R, Hautala T, Ohtonen P, Hautala N. Prevalence, incidence and epidemiology of childhood uveitis. Acta Ophthalmol. 2021 Mar;99(2):e160-e163. doi: 10.1111/aos.14535. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32588987.
[15] Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Oftalmologia. Análisis de la situación de salud del Instituto Nacional de Oftalmología 2019
[16] Servicio Social de Salud (ESSALUD). Servicio de Salud Inteligente. Reporte de casos de Uveítis no infecciosa. 2022

De acuerdo con el reporte del Servicio de Salud Inteligente (ESSI) de ESSALUD, que es un programa que recoge y administra de forma electrónica todas las historias clínicas dentro de los establecimientos de salud de ESSALUD, durante el 2021 se ha reportado un total de 218 casos de uveítis no infecciosas correlacionadas con la zona anatómica afectada.

PACIENTES CON DIAGNÓSTICOS RELACIONADOS A UVEÍTIS NO INFECCIOSA (CIE-10: H20.1, H 30.0, H30.1), ESSALUD 2021

RED	Diagnóstico			Total
	CORIORRETINITIS DISEMINADA	CORIORRETINITIS FOCAL	IRIDOCICLITIS CRÓNICA	
MR.A. MOYOBAMBA		1	1	2
R.A. ALMENARA	18	2	27	47
R.A. ANCASH			9	9
R.A. AREQUIPA		1	34	35
R.A. AYACUCHO		2	1	3
R.A. CAJAMARCA			5	5
R.A. CUSCO			4	4
R.A. HUÁNUCO	1			1
R.A. HUARAZ			3	3
R.A. ICA	2		2	4
R.A. JULIACA			3	3
R.A. JUNÍN		1	10	11
R.A. LA LIBERTAD	1		9	10
R.A. LAMBAYEQUE			5	5
R.A. LORETO		1	2	3
R.A. PASCO	1			1
R.A. PIURA		3	5	8
R.A. PUNO			1	1
R.A. REBAGLIATI		2	23	25
R.A. SABOGAL	1	3	25	29
R.A. TACNA		8		8
R.A. UCAYALI			1	1
Total	**24**	**24**	**170**	**218**

1.1.5. Tratamiento[17,18]

Los objetivos del tratamiento en el caso de la uveítis no infecciosa, es reducir la inflamación y logar la remisión completa, mitigando o evitando las complicaciones oculares, el daño acumulativo permanente y la pérdida de la visión a largo plazo.

El esquema de tratamiento de pacientes con uveítis no infecciosa es:

(a) Corticosteroides tópicos (usados generalmente en casos de uveítis anterior)
(b) Tratamiento sistémico con corticosteroides en dosis bajas (generalmente se usa la prednisona)
(c) Corticosteroides orales o intravenosos en dosis altas (en pacientes con uveítis grave
(d) Inmunomoduladores sistémicos (incluyen inhibidores de células T o antimetabolitos)
(e) Productos biológicos (como el adalimumab o infliximab)

[17] Ferreira LB, Farrall AL, Furtado JM, Smith JR. Treatment of noninfectious uveitis. Arq Bras Oftalmol. 2021 Nov-Dec;84(6):610-621. doi: 10.5935/0004-2749.20220094. PMID: 34431877.
[18] Rosenbaum, James T.; Bodaghi, Bahram; Couto, Cristobal; Zierhut, Manfred; Acharya, Nisha; Pavesio, Carlos; Tay-Kearney, Mei-Ling; Neri, Piergiorgio; Douglas, Kevin; Pathai, Sophia; Song, Alexandra P.; Kron, Martina; Foster, C. Stephen (2019). New Observations and Emerging Ideas in Diagnosis and Management of Non-infectious Uveitis: A Review. Seminars in Arthritis and Rheumatism, (), S0049017218305572–. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.06.004

TERAPIA PARA UVEÍTIS NO INFECCIOSA	
TRATAMIENTO LOCAL	
Tratamiento tópico	**Tratamiento regional (en el segmento posterior al ojo)**
Corticosteroides tópicos	**Inyecciones perioculares**
– Usados principalmente en la uveítis anterior. – La dexametasona y el acetato de prednisolona se usa de forma común – Otros fármacos se incluyen: difluprednato, fluorometolona y loteprednol	– Se aplican en la zona subtenoniana y en el suelo orbitario – El fármaco más usado es la triamcinolona
AINES tópicos	**Inyecciones intraoculares**
– Se utilizan como tratamiento del edema macular cistoideo secundario a la uveítis	– El fármaco usado es la triamcinolona
Ciclopléjicos tópicos	**Implantes intravítreos**
– Usados para minimizar el dolor al reducir el espasmo del cuerpo ciliar y prevenir o lisar las sinequias posteriores (que son adherencias del iris a la cápsula del cristalino) – Los fármacos prescritos son la tropicamida, ciclopentolato y atropina.	– Se prefieren cuando se requiere obtener un efecto antiinflamatorio rápido – Fármacos usados: fluocinolona, dexametasona y metotrexato
TRATAMIENTO SISTÉMICO	
Corticosteroides sistémicos	**AINES sistémicos**
– Son efectivos y se usan ampliamente a pesar de su amplia gama de efectos secundarios – Fármacos empleados: prednisolona (por vía oral), metilprednisolona (por vía endovenosa)	– Aunque no se usan para el tratamiento de uveítis, su sugerencia es para la prevención de la inflamación ocular – Se combinan con fármacos bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)
Terapia inmunomoduladora	
Fármacos convencionales moduladores de la respuesta	**Fármacos biológicos moduladores de la respuesta**
– Antimetabolitos: metotrexato, micofenolato mofetil, azatioprina, leflunomida – Inhibidores de la célula T: ciclosporina, tacrolimus – Agentes alquilantes: ciclofosfamida, clorambucil – Otros: sulfasalazina	– Inhibidores del TNF-α: infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab – Inhibidores de la IL-1β: anakinra, cankinumab, – Inhibidores de la IL-6: toclizumab, sarilumab – Inhibidores de la IL-17A: Secukinumab – Inhibidores de CD20: rituximab – Interferones: IFN α-2a, IFN α-2b, INF β – Otros: inmunoglobulina intravenosa, abatacept

Con base a los dictámenes preliminares aprobados por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), el tratamiento mediante el uso de adalimumab es el siguiente:

- ***Pacientes pediátricos (con uveítis no infecciosa y falla al tratamiento conversador), dictamen N° 029-2018:***
  El dictamen menciona que el tratamiento debe ser escalonado en relación al uso de los agentes terapéuticos disponibles, empezando en primer lugar con el uso de corticoides tópicos y sistémicos, seguido del uso de agentes inmunomoduladores convencionales (como el metotrexato). Cuando el paciente se vuelve refractario a estos tratamientos, es cuando se requieran de otros agentes terapéuticos (en alusión al adalimumab).

  En relación a la dosificación, es la siguiente: se administra adalimumab en asociación con metotrexato a una dosis de 20 mg si el niño pesa menos de 30 kg, o 40 mg si es el peso es 30 kg o más, por vía subcutánea cada 2 semanas.

- ***Pacientes adultos (con uveítis no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomodulares), dictamen N° 003-2018:***
  Tal como ocurre con el dictamen anterior, se debe emplear inicialmente corticoides con el fin de controlar de forma oportuna y rápida la inflamación. Cuando existe una falla con corticoides orales, o la necesidad de conservar los corticoides, se debe emplear la terapia inmunomoduladora más agresiva; en este caso se incluyen a los *antimetabolitos* (metotrexato, azatioprina o micofenilato mofetil), *agentes alquilantes* (como ciclofosfamida o clorambucil); o *inhibidores de la calcineurina* (como ciclosporina o tacrolimus). Su administración y elección debe ser de manera escalonada y en base a la respuesta del tratamiento.

  En caso que el paciente continúe con la inflamación, o desarrolle una intolerancia o genere efectos adversos, entonces se procede a requerir otras alternativas terapéuticas, en donde se incluye el uso de agentes biológicos que son medicamentos con variado nivel de evidencia.

  Cuando el paciente adulto es candidato a recibir adalimumab, se procede con la administración de 80 mg por vía subcutánea en la semana cero, seguido de 40 mg en la semana uno, para continuar con 40 mg cada dos semanas.

  Se debe considerar que, en la práctica clínica, el paciente que empieza a usar adalimumab, se ha identificado que puede recibir terapia con los siguientes medicamentos:

  - Prednisolona 1% gotas oftálmicas, a razón de 1 gota cada 4 horas
  - Hipromelosa 0.3%, una gota cada 4 horas
  - Adalimumab 40 mg, 1 ampolla de 40 mg subcutánea cada 14 días de uso continúo
  - Metotrexato 2.5 mg tableta, 6 tabletas cada semana
  - Prednisona 20 mg tableta, 1 tableta cada día
  - Azatioprina 50 mg tableta, 1 tableta cada día
  - Prednisona 50 mg tableta, 1 tableta cada día

1.2. Descripción de la tecnología de interés

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada[19]

Formulación solicitada	Adalimumab 40 mg/0.8 mL solución inyectable
Grupo farmacoterapéutico	Terapéutico principal: Inmunosupresores Subgrupo Químico-Terapéutico: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.
Código ATC	L04AB04

1.2.2. Farmacodinamia[20]

<u>Mecanismo de acción</u>:
El adalimumab es un anticuerpo monoclonal perteneciente a la familia de las inmunoglobulinas Ig-G1 humano recombinante que, tras su administración subcutánea, se une a los receptores p55 y p75 del factor de necrosis tumoral alfa o TNF-α (proteína del grupo de las citoquinas), modulando de esta manera su acción biológica como la inflamación u otros procesos inmunitarios. Otro mecanismo de acción es que provoca la apoptosis y lisis de las células que contiene el TNF-α.

[19] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica HUMIRA 40mg solucion inyectable en pluma precargada. [Internet]. [Actualizado 08 sept 2008, consultado mayo 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima
[20] Balevic SJ, Rabinovich CE. Profile of adalimumab and its potential in the treatment of uveitis. Drug Des Devel Ther. 2016 Sep 19;10:2997-3003. doi: 10.2147/DDDT.S94188. PMID: 27698552; PMCID: PMC5034916.

El factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α) es una citoquina proinflamatoria implicada en la patogénesis de la uveítis, que en altas concentraciones puede causar un exceso de inflamación y daño tisular.

1.2.3. Farmacocinética[21]

Absorción:
Tras la administración subcutánea, la concentración sérica máxima es 4,7 ±1,6 µg/mL y el tiempo en alcanzar la concentración máxima es de 131 ±56 horas. Además, tiene una biodisponibilidad media del 64%.

Distribución:
El volumen de distribución oscila entre 4,7 y 6,0 litros. No se tiene información respecto al porcentaje de su unión a proteínas plasmáticas

Metabolismo:
El proceso metabólico más probable es la opsonización del principio activo, a través del sistema reticuloendotelial.

Eliminación:
No presenta eliminación renal ni hepática. Su eliminación se realiza a través del catabolismo proteolítico realizado en los sistemas de reticuloendoteliales.

1.2.4. Aspectos posológicos y formas de administración[22,23]

En casos de uveítis pediátrica, se suele administrar a partir de los 2 años por medio de una inyección por vía subcutánea, la dosis se resumen en la siguiente tabla:

Dosis pediátrica en pacientes con uveítis	
Peso del paciente	**Pauta posológica**
< 30 kg	20 mg en semanas alternadas
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternadas
En ambos en combinación con metrotexato	

En casos de uveítis en adultos, la dosis inicial es de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. El tratamiento se debe iniciar en combinación con corticoides y otro agente regulador no biológico.

La vía de administración que se maneja a nivel internacional es la vía subcutánea, y las concentraciones existentes son: 10 mg/0.1 mL; 20 mg/0.2 mL; 40 mg/0.4 mL; 40 mg/0.8 mL; 80 mg/0.8 mL.[24]

[21] Drugbank. Adalimumab. DB00051. [Internet]. [Actualizado 24 mayo 2022, consultado mayo 2022]. Disponible en: https://go.drugbank.com/drugs/DB00051
[22] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica HUMIRA® 20 MG solución inyectable en jeringa precargada. [Internet]. [Actualizado 08 septiembre 2008, consultado mayo 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima
[23] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica HYRIMOZ® 40 mg solución inyectable en jeringa precargada. [Internet]. [Actualizado 26 junio 2018, consultado mayo 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima
[24] Drugs. Adalimumab. [Internet]. [Actualizado: 07 de marzo de 2022; consultado: 30 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.drugs.com/

1.2.5. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA[25]	EMA[26]	AEMPS[27]
Adalimumab 40 mg	Tratamiento de la panuveítis intermedia, posterior y no infecciosa panuveítis en adultos y pacientes pediátricos de 2 años o más.	Tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticosteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticosteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticosteroides sea inapropiado.	
		Tratamiento de la uveítis anterior crónica no infecciosa pediátrica en pacientes a partir de los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional o en los que la terapia convencional es inadecuada.	

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 04 registros sanitarios vigentes para Adalimumab 40 mg/0.8 mL solución inyectable y 1 registro sanitario vigente para Adalimumab 40 mg/0.4 mL.[28]

1.2.6. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

El producto farmacéutico Adalimumab 40 mg se encuentra incluida en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, así como en la 8va lista modelo de Medicamentos Esenciales para niños, en la presentación de inyección de 40 mg/0.8 mL y 40 mg/0.4 mL.[29,30]

WHO Model List of Essential Medicines – 22nd List (2021)	
8. IMMUNOMODULATORS AND ANTINEOPLASTICS	
8.1 Immunomodulators for non-malignant disease	
Complementary List	
☐ *adalimumab** *Therapeutic alternatives*:* *- certolizumab pegol* *- etanercept* *- golimumab* *- infliximab* **including quality-assured biosimilars*	***Injection:*** *40 mg/0.8 mL; 40 mg/0.4 mL.*
azathioprine	***Powder for injection:*** *100 mg (as sodium salt) in vial.* ***Tablet (scored):*** *50 mg.*
ciclosporin	***Capsule:*** *25 mg.* ***Concentrate for injection:*** *50 mg/mL in 1 mL ampoule.*
tacrolimus	***Capsule (immediate-release):*** *0.5 mg; 0.75 mg; 1 mg; 2 mg; 5 mg.* ***Granules for oral supsension:*** *0.2 mg; 1 mg.* ***Injection:*** *5 mg/mL in 1 mL vial.*

1.2.7. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

El producto farmacéutico Adalimumab 40 mg no se encuentra incluido en el PNUME.[31]

[25] Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet]. [Consultado mayo 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm
[26] European Medicines Agency (EMA). [Internet]. [Fecha de consulta: mayo 2022]. URL disponible en: http://www.ema.europa.eu
[27] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Internet]. [Fecha de consulta mayo 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima
[28] MINSA. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [consultado 11 Ene 22]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[29] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [Internet] [consultado 15 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/
[30] World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines for Children – 8th List. 2021. [Internet] [consultado 18 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/
[31] MINSA. RM 1361-2018/MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud. Lima, 2018.

Inclusión en el Listado de Productos Biológicos Similares Aprobados por la DIGEMID[32]

El producto farmacéutico Adalimumab 40 mg se encuentra incluido en el Listado de Productos Biológicos Similares Aprobados por la DIGEMID, encontrándose 3 registros sanitarios:

Registro sanitario	Producto farmacéutico	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación (según ficha técnica)	Fecha de aprobación	Vencimiento de registro	Laboratorio	País
BE01175	Adalimumab	40 mg/0.8 mL	Solución inyectable	Jeringa prellenada o autoinyector prellenado de 40 mg/0.8 mL	10/08/2020	10/08/2025	Tecnofarma	Puerto Rico
BE01244	Adalimumab	40 mg/0.8 mL	Solución inyectable	Jeringa prellenada o autoaplicador precargado de 0,8 mL contiene 40mg de adalimumab, que corresponden a 50mg/mL	01/02/2022	31/01/2027	PFizer	EE.UU.
BE01245	Adalimumab	40 mg/0.8 mL	Solución inyectable (autoaplicador)	Jeringa prellenada o autoaplicador precargado de 0,8 mL contiene 40mg de adalimumab, que corresponden a 50mg/mL	01/02/2022	31/01/2027	PFizer	EE.UU.

El producto farmacéutico adalimumab con RS BE01175, es el único biosimilar que se reporta en el portal web del Observatorio de Precios de Medicamentos.

Situación histórica de aprobación del producto farmacéutico [33]

FECHA	APROBACIÓN POR LA FDA
24/02/2021	Tratamiento de pacientes pediátricos que viven con colitis ulcerosa activa de moderada a grave.
30/03/2017	Tratamiento de psoriasis ungueal de modera a grave.
30/06/2016	Tratamiento en adultos con panuveítis intermedia, posterior y panuveítis no infecciosas.
11/09/2015	Tratamiento de hidradenitis supurativa de moderada a grave.
25/09/2014	Tratamientos de pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.
28/09/2012	Tratamiento de colitis ulcerosa.
22/02/2008	Tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular.
22/01/2008	Tratamiento de psoriasis en placa crónica de moderada a grave.
27/02/2007	Tratamiento de enfermedad de Crohn (en adultos).
31/07/2006	Tratamiento de la espondilitis anquilosante.
04/10/2005	Tratamiento de artritis psoriásica.
31/12/2002	Tratamiento de artritis reumatoide.

[32] DIGEMID. Listado de Productos Biológicos Similares Aprobados por la DIGEMID. [Internet]. [Actualizado 7 de abril de 2022; consultado: mayo de 2022]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/registro-sanitario/productos-biologicos/productos-biologicos-similares/biologicos-similares-aprobados

[33] Drugs. Adalimumab. [Internet]. [Actualizado: 07 de marzo de 2022; consultado: 30 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.drugs.com/

2. PREGUNTA CLÍNICA

PREGUNTA CLÍNICA 1:

En pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa ¿el tratamiento con adalimumab es más eficaz y seguro que el tratamiento con placebo en donde hay falla al tratamiento conversador?

Formulación PICO:

Población	Paciente pediátrico con uveítis no infecciosa con falla terapéutica a tratamiento conservador
Intervención	Adalimumab
Comparador	Placebo
Outocome (Desenlace)	– Índice DAS28 – Eventos adversos – Calidad de vida

PREGUNTA CLÍNICA 2:

En pacientes adultos con uveítis no infecciosa ¿el tratamiento con adalimumab más corticoides o inmunomoduladores es más eficaz y seguro que el tratamiento con ciclofosfamida más corticoides en donde existe una respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores?

Formulación PICO:

Población	Pacientes adultos con uveítis no infecciosa con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores
Intervención	Adalimumab + corticoides o inmunomoduladores
Comparador	Ciclofosfamida + corticoides
Outocome (Desenlace)	– Eficacia (agudeza visual, signos de actividad, tiempo hasta falla de tratamiento) – Eventos adversos – Calidad de vida (cuestionario NEJ, VEQ25)

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[34] y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

[34]Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

<u>Sumarios</u>

- DYNAMED
  Anterior uveítis
  Posterior uveítis
- UPTODATE
  Uveítis treatment
- BEST PRACTICE
  Uveítis

<u>Guías de práctica clínica</u>

Se encontraron 4 guías de práctica clínica

- American College of Rheumatology/Arthritis Foundation (EE.UU.)
- American Academy Ophthalmology (EE.UU.)
- Royal College of Ophthalmologists (U.K.)

<u>Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)</u>

Se encontró 4 ETS:

- 2 ETS internacionales: CADTH (Canadá)
- 2 ETS nacionales: dictamentes del IETSI (Perú)

<u>Revisiones sistemáticas</u>

Dos revisiones sistemáticas

Estudios comparativos de eficacia y seguridad
Dos ensayos controlados aleatorizados (ECA)

En proceso de búsqueda de la evidencia, en el caso de pacientes adultos, no se ha encontrado estudios o ensayos donde comparen el uso de adalimumab versus corticosteroides o versus ciclofosfamida. Solo se encontró evidencia que tuviera como comparador placebo.

A solicitud del Equipo Técnico Decisor del PNUME, se ha incluido un estudio comparativo entre el adalimumab versus infliximab, como evidencia de productos farmacéuticos que pertenecen al mismo grupo terapéutico, para determinar su eficacia.

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 Sumarios

DYNAMED[35,36]

En referencia al tratamiento y manejo de la uveítis no infecciosa, menciona que el tratamiento va a depender de la zona anatómica del ojo afectada, por lo que da las siguientes recomendaciones:

- El uso de corticoides sistémicos constituye el pilar en la línea de tratamiento, no obstante, se debe vigilar y monitorizar los efectos secundarios de estos medicamentos, y si es necesarios se debe reducir la dosis hasta conseguir una dosis mínima eficaz.

TERAPIA CONVENCIONAL CON CORTICOIDES EN UVEÍTIS NO INFECCIOSA			
Acetato de prednisolona 1%	**Acetato de fluorometolona**	**Fosfato de dexametasona 0,1%**	**Etabonato de loteprednol 0,5%**
Instilar 1-2 gotas 2-4 veces al día	Instilar 1-2 gotas 4 veces al día	Instilar 1-2 gotas cada hora durante el día y cada 2 horas por la noche	Instilar 1-2 gotas 4 veces al día en el ojo afectado

- Respecto al tratamiento farmacológico inmunosupresor tradicional, su uso está indicado cuando:
  (a) Hay ineficacia de los esteroides
  (b) Existe intolerancia a los esteroides
  (c) Hay recurrencia de la inflamación
  (d) Se presenta la necesidad de un agente ahorrador de esteroides.

  Dentro del uso de medicamentos inmunosupresores tradicionales se incluyen: antimetabolitos (metotrexato, micofenolato mofetilo o azatioprina), inhibidores de las células T (ciclosporina, tacrolimus o sirolimus) y agentes alquilantes (ciclosfosfamida o clorambucilo).

DOSIS DE MEDICAMENTOS EN LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA TRADICIONAL DE LA UVEÍTIS NO INFECCIOSA		
ANTIMETABOLITOS	**INHIBIDORES DE LAS CÉLULAS T**	**AGENTES ALQUILANTES**
Metotrexato: 7,5 a 12,5 mg/semana vía oral	Ciclosporina: 2 – 5 mg/kg/día	Clorambucilo:0,1 – 0,2 mg/kg/día
Azatioprina: 1 – 2,5 mg/kg/día vía oral	Sirolimus: 440 mcg intravítreo	

[35] DynaMed. Anterior Uveitis. [Internet]. [Actualizado: 30 de noviembre de 2018, consultado: mayo de 2022]. Disponible en: https://www.dynamed.com
[36] DynaMed. Posterior Uveitis. [Internet]. [Actualizado: 30 noviembre 2018, consultado: mayo de 2022]. Disponible en: https://www.dynamed.com

- El uso de modificadores de la respuesta biológica puede ser considerado como tratamiento de segunda línea y cuando existe una uveítis no infecciosa inadecuadamente controlada con terapias con corticosteroides y agentes inmunosupresores tradicionales.

PRODUCTOS BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE UVEÍTIS NO INFECCIOSA	
Infliximab: infusión intravenosa de 5 mg/kg aplicar primero como dosis única, luego seguir cada 2 semanas, cada 6 semanas y terminar cada 8 semanas	**Adalimumab**: dosis típica es 40 mg por vía subcutánea cada 1 o 2 semanas

UPTODATE[37]

Respecto al manejo de la uveítis no infecciosa, indica que el tratamiento farmacológico estará en función de la localización de la inflamación. Se debe considerar que es pertinente la consulta médica con un oftalmólogo. El sumario da las siguientes recomendaciones e indicaciones:

Con respecto al tratamiento inicial:
El tratamiento inicial se debe manejar tópicamente mediante el uso de glucocorticoides, que constituyen la primera línea de tratamiento, bajo la forma de gotas oftálmicas, la frecuencia en relación al número de gotas a instilar dependerá de la intensidad de la inflamación. Si el paciente no responde a los tratamientos tópicos, entonces se sugiere empezar con el tratamiento mediante inyecciones perioculares o intraoculares de glucocorticoides; sin embargo se debe considerar los riesgos tras su administración, pues pueden desencadenarse complicaciones en las que se incluyen el glaucoma y la cataractogénesis.

En relación a la resistencia tras el tratamiento inicial:
Cuando la inflamación es continua y persistente, independientemente de la localización anatómica en el ojo, se recomienda añadir al tratamiento con glucocorticoides otros agentes terapéuticos, tales como antiinflamatorios no esteroideos o inmunosupresores (en donde incluyen a los antimetabolitos o un antagonista de la calcineurina). Si a pesar de esta adición terapéutica la inflamación persiste, entonces se procede incluir otras opciones terapéuticas más actuales como las terapias biológicas en donde se incluye el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral.

En relación al uso del adalimumab es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa, el sumario menciona que su uso está limitado solo cuando el paciente muestre resistencia tras el tratamiento con antimetabolitos y/o antagonistas de la calcineurina. Por tanto, respecto a su dosificación, el sumario menciona que se debe realizar una inyección subcutánea de 80 mg, para luego de una semana administrar 40 mg y finalmente administrar 40 mg cada dos semanas.

BEST PRACTICE[38]

En relación a la uveítis no infecciosa, el sumario de Best Practice abarca la enfermedad a través de dos objetivos terapéuticos que son: 1) un control inmediato y 2) un control a largo plazo, así como la elección del fármaco en función a su eficacia y tolerabilidad. Además, se debe considerar que los fármacos elegidos para un control inmediato no son los mismos a usar en un control a largo plazo y viceversa.

[37] UpToDate. Uveitis: Treatment. [Internet]. [Actualizado: 23 de noviembre de 2021, consultado: mayo de 2022]. Disponible en: https://www.dynamed.com
[38] BMJ Best Practice. Uveitis. [Internet]. [Actualizado: 10 de agosto 2021, consultado: mayo 2022]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/

Respecto al control inmediato:
Se busca la eliminación inmediata de la inflamación activa usando una terapia que no puede ser sostenible a largo plazo, usándose corticosteroides en dosis altas. El control inmediato es el primer paso esencial en el manejo de la inflamación ocular. En este tipo de control, el uso de ciclopléjicos se puede usar como tratamiento coadyuvante si la inflamación genera sinequias o si la uveítis es de naturaleza fibrinosa.

Respecto al control a largo plazo:
Consiste en evitar que la inflamación se reactive, es algo dificultoso dado que el uso de corticoides, que son siempre la terapia preferida para el control inmediato, tienen numerosos efectos secundarios que los hacen inadecuados para el uso a largo plazo. Aquí se pueden usar los corticoides pero a dosis bajas, inyecciones de corticoides, implantes de corticoides o el uso de medicamentos inmunosupresores.

En relación a la terapia inmunomoduladora sistémica, que se considera dentro del control a largo plazo, el sumario recomienda su uso en pacientes que presentan la enfermedad de forma crónica o cuando haya una potencial amenaza de la pérdida de la visión. Se menciona que estos medicamentos pueden eliminar la necesidad de un uso prolongado de corticoides. Dentro de este grupo se incluyen a los antimetabolitos (p. ej. Metrotexato), inhibidores dela calcineurina (p. ej. Ciclosporina), agentes alquilantes (p. ej. ciclofosfamida) y los modulares de la respuesta biológica (p. ej. Adalimumab, infliximab).

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE UVEÍTIS NO INFECCIOSA – BEST PRACTICE

TRATAMIENTO EN CONTROL INMEDIATO	TRATAMIENTO EN CONTROL A LARGO PLAZO
Esquema de primera línea ➢ Incluye uso de gotas para los ojos con corticoides + el manejo de cualquier enfermedad subyacente ➢ La clave de éxito de las gotas es su administración inicial frecuente	**Esquema de primera línea** ➢ Terapia con corticoides locales a largo plazo + el manejo continuo de cualquier enfermedad subyacente ➢ El objetivo en el control de la enfermedad sistémica ocular y asociado. Generalmente se prefieren los fármacos alternativos a los corticoides o el uso de inyecciones o implantes oculares de los mismos
Opciones primarias ➢ **Prednisolona** oftálmica (solución al 1%): 1-2 gotas en los ojos afectados, 2-4 veces al día. ➢ **Dexametasona** oftálmica (0.1%): 1-2 gotas en los ojos afectados, 4-6 veces al día. ➢ **Fluorometolona** oftálmica (0.1%): 1-2 gotas en los ojos afectados, 2-4 veces al día	**Opciones primarias:** ➢ Triamcinolona oftálmica ➢ Implante intravítreo de fluocinolona ➢ Implante intravítreo de dexametasona En todos los casos, se debe consultar al especialista para obtener una orientación sobre la dosis
ESQUEMAS ALTERNATIVOS Y/O COADYUVANTES **Corticoides perioculares o intraoculares** ➢ Triamcinolona oftálmica ➢ Fosfato sódico de dexametasona ➢ Fosfato sódico de betametasona La vía de administración, no está indicado en la etiqueta y se debe informar al paciente de los riesgos tras su administración **Corticoides orales** ➢ **Prednisolona**: 1mg/kg/día inicialmente, hasta un máximo de 80 mg/kg/día **Ciclopléjicos** ➢ **Atropina** oftálmica (sol. 1%): 1 gota en los ojos afectados 2 veces al día ➢ **Homatropina** (sol. 5%): 1 gota en los ojos afectados 2 veces al día ➢ **Ciclopentolato** oftálmico (sol. 1%): 1 gota en los ojos afectados 2 o 3 veces al día	**ESQUEMAS ALTERNATIVOS Y/O COADYUVANTES** **Fármacos inmunomoduladores** ➢ Opciones primarias: ✓ Metotrexato ✓ Micofenolato de mofetilo ✓ Adalimumab ➢ Opciones secundarias: ✓ Ciclosporina ✓ Tacrolimus ✓ Infliximab ➢ Opciones terciarias: ✓ Ciclofosfamida ✓ Clorambucilo ✓ Rituximab

4.2 Guías de Práctica Clínica

EE.UU. (2019)[39]

El **Colegio Americano de Reumatología** (ACR, por sus siglas en ingles), en respuesta al abordaje de uveítis no infecciosa en niños y adolescentes, y a pesar de que la evidencia es muy escasa y de muy baja calidad, da las siguientes recomendaciones:

- Se deben realizar exámenes oftalmológicos de manera regular en los pacientes pediátricos que presente riesgo de padecer uveítis.
- El uso de corticoides tópicos debe representar la primera línea de tratamiento inicial para lograr controlar la inflamación.
- El uso de productos biológicos tales como metotrexato, anticuerpos monoclonales inhibidores del factor de necrosis tumoral (en donde se incluyen al adalimumab e infliximab), deben ser usados siempre y cuando se necesite un tratamiento sistémico para el manejo de la uveítis no infecciosa.
- Se recomienda la adición oportuna de productos biológicos y no biológicos para mantener el control de la uveítis en niños que corran el riesgo de una pérdida de la visión continua.
- En caso que la uveítis no infecciosa se torne grave e implique complicaciones que amenacen la vista, se debe optar por el uso combinado de metotrexato con un cuerpo monoclonal tipo inhibidor de TNF, en el momento del inicio del tratamiento inmunosupresor sistémicos en lugar del uso de metotrexato como monoterapia.
- El uso de anticuerpos monoclonales inhibidores de TNF como el adalimumab e infliximab, se ha recomendado de forma condicional a pesar de que hubo una escasez de estudios comparativos directos que demostrasen que el uso de estos medicamentos fuera beneficioso.

EE.UU. (2018)[40]

La **Academia Americana de Oftalmología** (AAO, por sus siglas en ingles), realizó una publicación centrada en la Orientación sobre la Terapia Inmunomoduladora Sistémica Sin Corticosteroides en la Uveítis No Infecciosa basado en una serie de revisiones sistemáticas que contempló ensayos clínicos aleatorizados. En relación al uso de productos biológicos, la AAO, recomienda el uso de adalimumab (***recomendación de nivel A***), siempre y cuando:

- Exista una respuesta inadecuada al uso de corticoides,
- Exista la necesidad de ahorrar el uso de corticoides, o
- El tratamiento con corticoides sea inapropiado.

Por otro lado, se recomienda el uso de adalimumab como "preventivo". No se hace mención respecto a la dosis adecuada pero sí se apoya el uso del producto farmacéutico solicitado.

REINO UNIDO (2018)[41]

El **Real Colegio de Oftalmólogos** (RCO, por sus siglas en inglés), realizaron una serie de recomendaciones basados en un conjunto de datos clínicos relacionados al padecimiento de uveítis no infecciosa, recabando información sobre cuál sería una mejor intervención terapéutica.

La guía hace mención de agentes farmacológicos representantes, tales como:

- Terapia con corticoides tópicos como tratamiento de primera línea

[39] Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Jun;71(6):703-716. doi: 10.1002/acr.23871.

[40] Dick, Andrew D.; Rosenbaum, James T.; Al-Dhibi, Hassan A.; Belfort, Rubens; Brézin, Antoine P.; Chee, Soon Phaik; et al. (2018). Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis. Ophthalmology, (), S0161642017324466–. doi:10.1016/j.ophtha.2017.11.017

[41] Denniston, A., Lee, R., Pavesio, C., Stanford, M., Murrya, P., Okada, A., Sen, N., Dick, A. Uveitis Dataset. Clinical Dataset. The Royal College of Ophthalmologists. 2018. [Internet]. Disponible en: https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2021/10/Uveitis-Data-Set-Oct-2018.pdf

- Tratamiento oral con corticoides basado en una terapia sistémica
- Uso de corticoides por vía intravenosa o intramuscular siempre y cuando el uso de estos no sea tolerado por vía oral.
- Uso de inmunosupresores, como segunda opción, dado que existe escaza evidencia sobre su uso beneficioso.

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

ETS EN RELACIÓN A PACIENTES PEDIÁTRICOS CON UVEÍTIS NO INFECCIOSA

CANADÁ (2022)[42]

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés), realizó una revisión de tecnología sanitaria en relación con el fin de evaluar la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de poblaciones pediátricas con uveítis no infecciosa.

Para la elaboración de esta ETS se recurrió a 448 referencias de las cuales se usó como evidencia para la evaluación de eficacia y seguridad, las revisiones sistemáticas de Li et al. (2021) y Norcia et al. (2021), en ambas RS se consideraron 2 ECAS relevantes: ensayo SYCAMORE y ensayo ADJUTIVE. Los desenlaces o resultados de cada RS se detallan a continuación:

RS Li et al (2021)	RS Norcia et al (2021)
➢ Fracaso en el tratamiento ➢ Control de la inflamación intraocular ➢ Agudeza visual ➢ Seguridad (eventos adversos y eventos adversos graves)	➢ Reducción o interrupción del uso de corticoides ➢ Tasa de respuesta satisfactoria ➢ Seguridad (eventos adversos locales y eventos adversos graves sistémicos)

En general para los desenlaces de la ETS, se consideró: 1) cambio de la agudeza visual, 2) cambio en el uso de corticosteroides relacionado con la uveítis (reducción o interrupción), 3) control de la inflamación intraocular, 4) tasa de respuesta satisfactoria y fracaso al tratamiento, y 5) seguridad.

Resultados:

- *Cambios en la agudeza:*

Li et al. (2021) a través de su ensayo ADJUTIVE, trabajaron en dos escenarios: antes y después del tratamiento, y se comparó el adalimumab versus placebo. En el grupo de adalimumab antes de recibir el tratamiento, la agudeza visual fue de 0.1 logMAR (con un rango de -0.2 a 1.3); luego de recibir el tratamiento con adalimumab, la agudeza visual fue de 0.15 logMAR (rango = -0.10 a 1.10). Este resultado obtenido representa que hubo un ligero empeoramiento de la agudeza visual debido al aumento de unidades logMAR. No hubo reportes de cambio de la agudeza visual en el grupo placebo.

- *Cambio en el uso de corticosteroides relacionados con la uveítis*

Los reportes de Norcia et al. (2021) informaron que el tratamiento con adalimumab aumentó significativamente la probabilidad de reducir o interrumpir el uso de corticosteroides en

[42] CADTH. Adalimumab for the Treatment of Pediatric Populations With NonInfectious Uveitis: CADTH Health Technology Review. [Internet]. [Actualizado 16 de marzo de 2022, consultado: 30 de mayo 2022]. Disponible en: https://www.cadth.ca/adalimumab-treatment-pediatric-populations-non-infectious-uveitis

comparación con el placebo, estadísticamente el cociente de riesgo de la reducción o interrupción fue de 2.27 (IC 95%, 1.03 a 4.99, P=0.04, I^2=0%).

- *Control de la inflamación intraocular:*

El reporte de Li et al. (2021) informó que hubo más respuesta de mejora en grupo de adalimumab en comparación con el grupo placebo (9/16 y 3/15 respectivamente, con p=0.038). Sin embargo, cuando se analiza estadísticamente en referencia al control de la inflamación intraocular, se halló que el cociente de riesgos fue de 2.81 (IC 95%, de 0.94 a 8.45) y la diferencia de riesgos fue de 36.3% (IC 95%, de 2.1 a 60.6), estos datos obtenidos demostraron resultados contradictorios que sugerirían que probablemente no haya un efecto de tratamiento aparente con el uso de adalimumab sobre el control de la inflamación intraocular.

- *Tasa de respuesta satisfactoria y fracaso al tratamiento:*

La RS de Norcia et al. (2021) fue el estudio que dio reportes sobre la tasa de respuesta satisfactoria, encontrándose que el adalimumab aumentó dicha respuesta en comparación con el placebo. El cociente de riesgos fue de 3.21 (IC 95%, 1.65 a 6.27; p= 0.0006, I^2=0%).

Por otro lado, la RS de Li et al. (2021) informó de datos referentes al fracaso del tratamiento, encontrándose que el grupo de adalimumab redujo significativamente el riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con placebo (14/60 y 17/30 pacientes respectivamente). El cociente de riesgos fue de 0.40 (IC 95%, 0.23 a 0.72, p= 0.002).

- *Seguridad:*

La RS de Li et al. (2021) aportó datos de seguridad, informando que el número de eventos adversos en el grupo de adalimumab fue de 59 casos y en el grupo placebo fue de 26 casos. La tasa de eventos adversos reportados por paciente al año en el grupo de adalimumab fue de 10.60 (IC 95%, 9.77 a 11.44) y en el grupo placebo fue de 7.12 (IC 95%, 5.89 a 8.53). El grupo de adalimumab informo que los eventos adversos más comunes fueron las infecciones e infestaciones en un 83% de los casos. En el grupo de adalimumab se informó que los eventos adversos graves más comunes fueron: glaucoma, cataratas, reacciones en el lugar de inyección, artritis y artralgia. Respecto a las cataratas, no se informó si la causa fue previo al uso de corticosteroides o debido a una inflamación no controlada. En general, la tasa y número de eventos adversos y eventos adversos graves fueron mayores en el grupo de adalimumab.

En la RS de Norcia et al. (2021), se reporta que no hubo diferencia en la seguridad de uso entre el grupo de adalimumab y grupo placebo. Los cocientes de riesgos de eventos adversos graves sistémicos y efectos adversos locales fueron de 2.51 (IC 95%, 0.74 a 8.50, p= 0.14, I2= 48%) y 1.15 (IC 95%, 0.46 a 2.88, p= 0.76, I2= 1%), respectivamente.

Conclusiones:

Se encontraron limitaciones en las RS de esta ETS, debido a que los resultados estadísticos no son consistentes en ambas RS que fueron incluidas en esta ETS. Si bien, en eficacia habría la posibilidad de que el adalimumab puede ser una opción de tratamiento, estadísticamente no se evidencia este hecho; por tanto, el uso de adalimumab en el tratamiento de la uveítis no infecciosa no está del todo claro, sería necesario realizar más estudios con una fuerza estadística más consistente.

En relación a la seguridad, hay diferencias de reportes. La RS de Li et al. (2021), informa que de manera general, los pacientes que recibieron adalimumab manifestación un mayor porcentaje de reportar reacciones adversas. Por el contrario, la RS de Norcia no reporta diferencias significativas entre los grupos de adalimumab versus placebo.

PERÚ (2018) [43]

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) realizó un dictamen preliminar de ETS en relación a evaluar la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa y falla al tratamiento conservador.

La base esencial de esta ETS estuvo centrada en 2 ECAs que fueron analizados bajo los criterios de los estudios tipo ADJUTIVE y SYCAMORE. Las ECAs evaluaron los efectos del adalimumab en niños con uveítis no infecciosa, crónica y con respuesta inadecuada a corticoides y metotrexato. Este reporte no identificó otras ETS o guías de práctica clínica para el manejo de esta condición en la población pediátrica.

Se reconoce que los estudios base (2 ECAs) presentaron ciertas limitaciones en relación a la calidad de los resultados. Pues si bien, se evidenció una reducción de riesgo de falla al tratamiento con adalimumab frente al placebo, el estudio tuvo que ser detenido por recomendación del Comité de Seguimiento de Datos. Tal como sucede con la ETS de CADTH, los estudios encontrados e incluidos en esta ETS elaborada por IETSI, no fueron lo suficientemente consistente como para favorecer el uso del adalimumab en el tratamiento de la uveítis, por lo que los resultados que se analizaron deben interpretarse con cierto criterio y precaución con la finalidad de evitar una generalización de un aparente beneficio, eficacia y efectividad del uso del adalimumab, a pesar de que se vio favorecido en comparación con el placebo.

En cuando a los estudios de seguridad, el dictamen concluye que se encontraron una mayor proporción de pacientes que fueron afectados con un evento adverso serio en el grupo del adalimumab respecto al grupo placebo, también se menciona que no existían datos a largo plazo de la tolerancia del adalimumab en niños.

Se detalla, además, que en la sección de conflictos de interés, uno de los evaluadores declaró haber recibido un financiamiento por parte de uno de los laboratorios vinculado al producto farmacéutico, por otro lado, el resto de evaluadores declaró no tener conflicto de interés de tipo financiero.

Finalmente, el IETSI decidió aprobar el uso de adalimumab con metotrexato en el grupo pediátrico, con la condicionante de que se debe asegurar un sistema de farmacovigilancia intensiva de los pacientes que lleguen a usar el adalimumab.

ETS EN RELACIÓN A PACIENTES ADULTOS CON UVEÍTIS NO INFECCIOSA

CANADÁ (2022)[44]

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) realizó una revisión de tecnología sanitaria en relación con el fin de evaluar la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de poblaciones adultas con uveítis no infecciosa.

Para la elaboración de esta ETS se recurrió a 448 referencias de las cuales se usó como evidencia para la evaluación de eficacia y seguridad, las revisiones sistemáticas de Li et al. (2021), Hu et al. (2020), Leal et al. (2018) y Gómez-Gómez et al. (2017). Todas las RS incluyeron los ECAs tipo VISUAL I y VISUAL II, la diferencia radica en que el ensayo VISUAL I hace referencia a pacientes con uveítis no infecciosa activa y el ensayo VISUAL II hace referencia a pacientes con uveítis no infecciosa inactiva.

[43] IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de pacientes pediátricos con uveítis activa no infecciosa y falla al tratamiento conservador. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 029-SDEPFyOTSDETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

[44] Adalimumab for the Treatment of Adults With Non-Infectious Uveitis: CADTH Health Technology Review. [Internet]. [Actualizado 24 de enero de 2022, consultado: 30 de mayo 2022]. Disponible en: https://www.cadth.ca/adalimumab-treatment-adults-non-infectious-uveitis

En general para los desenlaces de la ETS se consideró: 1) cambios en la mejor agudeza visual corregida, 2) fracaso en el tratamiento, 3) cambios en la regeneración celular de la cámara anterior del ojo, 4) cambio en el grado de turbidez vítrea, y 5) seguridad.

Se han considerado los datos obtenido solamente para pacientes que tuvieron uveítis no infecciosa activa, es decir datos obtenidos del ensayo VISUAL I y de un subgrupo VISUAL I-Japón.

Resultados:

- *Cambios en la mejor agudeza visual corregida o MAVC:*

Se reportó que las diferencias de media en el cambio MAVC después de tratamiento fue el ensayo VISUAL I de -0.07 (IC 95%, -0.11 a -0.02) y en el sub-ensayo VISUAL I-Japón fue de 0.04 (IC 95%, -0.22 a 0.31). Estos datos indican que el grupo de adalimumab en el ensayo VISUAL I mejoro significativamente después del tratamiento, sin embargo, para el ensayo VISUAL I-Japón, los resultados estadísticos indican que posiblemente no haya un efecto aparente con en el tratamiento de uveítis no infecciosa activa, debido a que el IC (índice de confianza) cruzó el limite cero.

- *Fracaso del tratamiento:*

Para poder evaluar este resultado se recurrió a los cocientes de riesgos para medir el riesgo del fracaso al tratamiento, encontrándose que el cociente de riesgo en el ensayo VISUAL I fue de 0.50 (IC 95%, 0.36 a 0.70) y en el sub-ensayo VISUAL I-Japón fue de 1.20 (IC 95% 0.41 a 3.54). Estos resultados estadísticos, indican que en el grupo VISUAL I, el adalimumab redujo significativamente riesgo de fracaso del tratamiento, por otro lado en el sub-ensayo VISUAL I-Japón, dado que el IC cruzó el valor de 1, esto indicaría que no habría ningún efecto en la reducción del riesgo de fracaso al tratamiento.

- *Cambios en la regeneración celular de la cámara anterior del ojo:*

Se obtuvieron datos estadísticos en relación a las diferencias de medias para evaluar los cambios de la regeneración celular, encontrándose que en el ensayo VISUAL I fue de -0.29 (IC 95%, -0.51 a -0.07) y en el sub-ensayo VISUAL I-Japón fue de -0.2 (IC 95%, -0.17 a 0.61). En el caso del ensayo VISUAL I, estos datos sugieren que los pacientes que recibieron adalimumab experimentaron una mejora significativa en el cambio de la regeneración celular. Por otro lado, para el sub-ensayo VISUAL I-Japón, dado que el IC cruzó el valor de cero, es posible suponer que no haya ningún efecto en el tratamiento.

- *Cambio en el grado de turbidez vítrea:*

Los datos estadísticos en relación a las diferencias de medias para este resultado fueron: en el ensayo VISUAL I fue de -0.27 (IC 95%, -0.43 a -0.11) y para el sub-ensayo VISUAL I-Japón fue de -0.41 (IC 95%, -1.15 a 0.34). Para el caso del ensayo VISUAL I, estos datos sugieren que los pacientes que recibieron adalimumab tuvieron una mejora significativa en el cambio del grado de turbidez vítrea, sin embargo, en el sub-ensayo VISUAL I-Japón, dado que el IC cruzó el valor de cero, es posible suponer que no hubo ningún efecto en el tratamiento.

- *Seguridad:*

Se informó que en el caso de la uveítis activa no infecciosa, el número y tasa de eventos adversos y eventos adversos graves fueron mayores en el grupo de adalimumab en comparación con el grupo placebo, tanto para el grupo VISUAL I como para el sub-ensayo VISUAL I-Japón. Además, los eventos adversos más comunes en todos los ensayos fueron alergias y reacciones en el lugar de la inyección.

Conclusiones:
Si bien los resultados en cuando a las RS que usaron el ensayo VISUAL I, suponen un beneficio para la mejora de los resultados analizados en esta ETS, cuando se realiza un análisis del sub-ensayo VISUAL I-Japón, los datos estadísticos no dan una repuesta consistente o robusta como para generalizar si realmente el adalimumab ejerce un efecto beneficioso para los pacientes con uveítis no infecciosa activa; por tanto, la evidencia incluida en esta ETS de la CADTH debe interpretarse con cautela y criterio. En relación a la seguridad, no hay datos estadísticos, pero los autores informan que en los ensayos VISUAL I y VISUAL I-Japón, los eventos adversos más comunes fueron alergias y reacciones en el lugar de la inyección.

PERÚ (2018)[45]

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), realizó un dictamen preliminar de ETS en relación a la eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de pacientes adultos con uveítis activa no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomodulares.

En esta evaluación, no se identificó ninguna guía de práctica clínica para el tratamiento de uveítis. Dentro de otras ETS, se consideró la evaluación realizada por la agencia NICE del 2017, donde se evaluó el uso del adalimumab y la dexametasona.

Se debe considerar que en esta ETS no está presente el uso de la ciclofosfamida como comparador, pero sí se menciona el uso de otros corticoides como comparadores.

La evaluación de NICE incluida en esta ETS, se menciona que el uso de adalimumab y dexametasona ofrecían un tratamiento clínicamente efectivo, no había evidencia de los efectos de beneficio a largo plazo. En esta misma evaluación se concluye además que probablemente el tratamiento de adalimumab tendría un efecto a futuro sobre la tasa de ceguera, sin embargo, estos resultados de efectos son inciertos.

En relación a los estudios incluidos en la ETS, los resultados fueron los siguientes:

1. En el primer estudio incluido, la recaída al tratamiento fue mayor en el grupo de adalimumab (con 5.6 meses) frente al grupo placebo (3 meses), mientras que, cuando se comparó con los corticoides, el porcentaje de recaída en el tratamiento fue menor en el grupo de adalimumab (54.5%) frente a los corticoides (78.5%).
2. En el segundo estudio incluido, se analizó la tolerabilidad del adalimumab en relación a los eventos adversos presentados, los cuales fueron nasofaringitis, bronquitis e infecciones del tracto urinario. Debido a estos eventos adversos la interrupción del tratamiento fue mayor en el grupo del adalimumab (9.9%) frente al placebo (3.6%).

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas

<u>ESTUDIOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS</u>

Norcia et al. (2021)[46] realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la terapia biológica con adalimumab versus placebo para el tratamiento de uveítis pediátrica no infecciosa.

[45] IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de pacientes adultos con uveítis activa no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomodulares. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2018.
[46] Norcia LF, Kiappe OP, Jorge EC. Biological Therapy in Noninfectious Pediatric Uveitis: A Systematic Review. Clin Ophthalmol. 2021 Sep 7;15:3765-3776. doi: 10.2147/OPTH.S322445. PMID: 34522080; PMCID: PMC8434856.

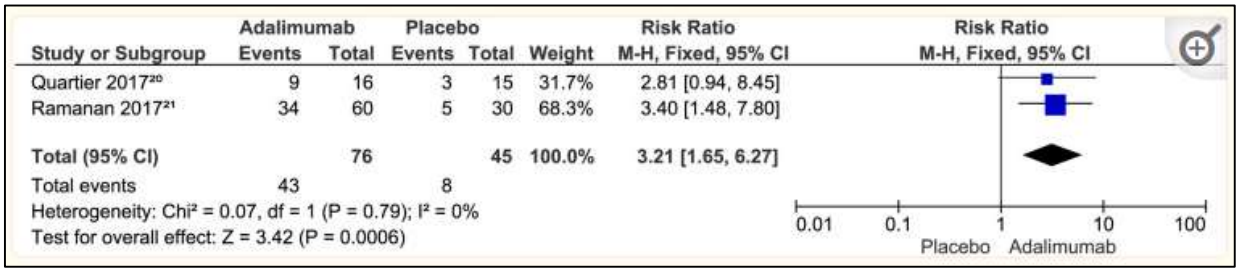
Dentro del análisis de esta revisión se incluyeron ensayos controlados aleatorios y estudios controlados no aleatorizados en niños menores de 18 años con uveítis no infecciosa. De un total de 2,384 referencias, se seleccionaron solo 9 ECAS para la revisión, a su vez se dividieron en 3 ECAs *(Smith, 2005; Quartier, 2017 y Ramanan, 2017)* y 6 estudios no aleatorizados (Tynjälä, 2007; Simonini, 2011; Zannin, 2013; Gaidar, 2014; Cecchin, 2018 y Gunduz, 2021) con un total de 526 participantes pediátricos incluidos.

Los resultados primarios estuvieron representados por la tasa de respuesta satisfactoria al tratamiento, caracterizado por la reducción o resolución de la actividad inflamatoria ocular en la cámara anterior y la aparición de eventos adversos locales y sistémicos. Los resultados secundarios solo incluyeron la reducción o la interrupción del uso de corticoides.

Resultados:

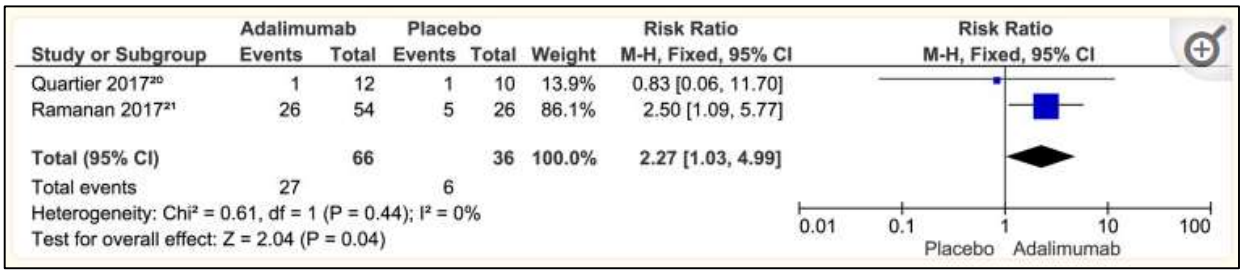
Para los análisis de eficacia se consideraron los estudios de Quartier et al. (2017) y de Ramanan et al. (2017).

Tasa de respuesta satisfactoria:
Se reportó que hubo una mejoría para los pacientes que usaron adalimumab en comparación con el placebo (RR 3,21 [IC 95 % 1,65–6,27]; P = 0,0006; dos estudios; un fármaco; I^2 = 0%). Aunque, basado en la metodología de GRADE, este resultado obtuvo un nivel de evidencia bajo.



Meta-análisis. Comparación del adalimumab versus placebo en relación a la tasa de respuesta satisfactoria al tratamiento.

Probabilidad de reducir o interrumpir el uso de corticosteroides:
Se reportó que el adalimumab aumentó esta probabilidad en comparación con placebo (RR 2,27 [IC del 95 %: 1,03–4,99]; P = 0,04; I^2 = 0), sin embargo, el nivel de evidencia fue bajo.



Meta-análisis. Comparación del adalimumab versus placebo en relación a la probabilidad de reducir o interrumpir el uso de corticoides.

Conclusiones:
Los resultados obtenidos aparentemente demuestran que el adalimumab tiene un beneficio a pesar que tuvo como comparador placebo, sin embargo, el nivel de evidencia obtenido fue bajo; además, las muestras pequeñas de población harían suponer por qué los resultados favorecieron al adalimumab. Se tiene que interpretar con criterio los resultados obtenidos para usar el adalimumab en el tratamiento de uveítis no infecciosa en pacientes pediátricos.

ESTUDIOS EN PACIENTES ADULTOS

Li et al. (2021)[47] realizaron una revisión sistemática basado en ensayos controlados aleatorizados con respecto a la eficacia del adalimumab en comparación con placebo en pacientes adultos con uveítis no infecciosa activa.

De un total de 918 artículos, solamente se seleccionaron 6 artículos que correspondían a ensayos clínicos aleatorizados, en los que se incluía a un total de 605 participantes. Los ECAs seleccionados tenían las siguientes características: 1) la duración de seguimiento fue mayor a 3 meses y 2) el tamaño de la muestra fue mayor a 10 participantes.

El resultado primario fue el riesgo de fracaso del tratamiento. Mientras que, los resultaron secundarios fueron: 1) el cambio en la mejora de la agudeza visual, 2) cambio en la regeneración celular de la cámara anterior, 3) cambios en el grado de turbidez u opacidad vítrea y, 4) los eventos adversos.

En el caso de la uveítis no infecciosa activa en adultos, los ECAs fueron un ensayo VISUAL I y un sub-ensayo VISUAL I-[Japón].

Resultados:

- *Riesgo de fracaso al tratamiento:*

Los resultados del ensayo VISUAL I reportaron que hubo una reducción significativa en el riesgo al fracaso al tratamiento en los pacientes que usaron adalimumab en comparación con el placebo (HR 0.50, IC 95%, 0.36 a 0.69); sin embargo, en el sub-ensayo VISUAL I-Japón, como el IC cruzó el valor de 1, estadísticamente demuestra que no hubo efecto del adalimumab en reducir el riesgo del fracaso al tratamiento en comparación con el placebo. El nivel de evidencia para este resultado fue moderado.

- *Cambio en la mejora de la agudeza visual:*

Usando la unidad logMAR, se determinó que la DM (diferencia de medias) antes del tratamiento con adalimumab fue de -0.08 y luego del tratamiento fue 0.04 (<0.05). Como se determinó que hubo un aumento en la escala, se puede deducir que luego del uso de adalimumab al final del estudio, hubo un empeoramiento de la visión.

En el ensayo VISUAL I, se ha logrado determinar que el grupo de adalimumab fue eficaz en comparación con el placebo (DM=-0.07, IC 95%, -0.12 a -0.02, p=0.004). Sin embargo, esto fue diferente en el sub-ensayo VISUAL I-Japón, donde el IC pasó el valor de cero, lo que indicaría que no hubo una mejora en la agudeza visual (DM=0.04, IC 95%, -0.23 a 0.31, P=0.0004), por lo que no se puede afirmar si hubo una mejora. El grado de evidencia fue moderado.

- *Cambio en la regeneración celular de la cámara anterior*

El ensayó VISUAL I demostró que el adalimumab si genera un cambio en la regeneración celular en comparación con el placebo (DM=-0.22, IC 95%, -0.90 a 0.46), este cambio no sucedió en el sub-ensayo VISUAL I-Japón, donde el IC cruzó el valor de cero, y esto podría interpretarse que posiblemente el adalimumab no tiene efecto en la regeneración celular en comparación con placebo. El nivel de evidencia fue moderado.

- *Cambios en el grado de turbidez u opacidad vítrea*

Incluyendo todos los ensayos, se encontró que la diferencia media fue de -0.21 (IC 95%, -0.32 a -0.11), lo que sugiere que el grado de opacidad vítrea mejoró significativamente más en el grupo

[47] Li B, Li H, Zhang L, Zheng Y. Efficacy and Safety of Adalimumab in Noninfectious Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol. 2021 Apr 26;12:673984. doi: 10.3389/fphar.2021.673984. PMID: 33981245; PMCID: PMC8109175.

de adalimumab en comparación con el placebo. Cuando se analiza el ensayo VISUAL I (DM=-0.27, IC 95%, -0.43 a -0.11) y el sub-ensayo VISUAL I-Japón (DM=-0.41, IC 95%, -1.15 a 0.33), también demostraron que el adalimumab tiene efecto en mejorar el grado de opacidad vítrea.

6.2 Ensayos clínicos aleatorizados

ESTUDIOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Quartier et al. (2017)[48] realizaron un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del uso de adalimumab en comparación con placebo, en pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir inyecciones de adalimumab (n=16) o placebo (n=16). Los resultados se dividieron en 2 fases: la fase 1 (fase de doble ciego) duró desde el día 0 hasta el mes 2, en donde se administró aleatoriamente adalimumab o placebo. La fase 2 (fase abierta) empezó desde el mes 2 hasta el mes 12, en donde solo se administró adalimumab durante 10 meses.

El resultado primario fue la respuesta al tratamiento final de la fase de doble ciego (M2), evidenciado con la reducción de al menos 30% de la inflamación ocular cuantificada con fotometría de destellos laser.

El resultado secundario incluyó: 1) modificación de las dosis del tratamiento con corticoides tópicos y/o sistémicos, 2) respuesta o empeoramiento de la visión y, 3) evaluación de la seguridad mediante la notificación de acontecimientos adversos.

Para la evaluación de la respuesta o empeoramiento de la visión se utilizó la escala SUN para determinar el grado de inflamación en uveítis.

Resultados:

- *Fase de doble ciego (D0 – M2):*

En relación a la respuesta al tratamiento al final de la primera fase, el grupo de pacientes que utilizaron adalimumab tuvieron una respuesta del 64%, mientras que el grupo placebo tuvo una respuesta del 20% (RR = 3.21; IC: 95% = 1.09 a 9.51; p = 0.015).

Con relación al cambio de dosis de corticosteroides, hubo una disminución de gotas a instilar de corticosteroides en el grupo que uso adalimumab en comparación con el grupo placebo, donde fue necesaria aumentar la instilación de gotas con corticosteroides. No hay datos estadísticos para este resultado.

Con respecto a la respuesta o empeoramiento de la visión, se ha reportado según la escala SUN que hubo una mejora de respuesta del 50% en los pacientes que utilizaron adalimumab. No se reporta datos del grupo placebo. En relación al empeoramiento de la visión, no se reportaron diferencias significativas entre ambos grupos (no se reportaron datos estadísticos).

- *Fase abierta (M2 – M12)*

De los 32 pacientes, entre los que recibieron adalimumab o placebo, solo 29 pacientes siguieron en esta fase, y se tomó como medida la respuesta de mejora con el tratamiento. Para esta etapa solo se administró adalimumab, y se reportó que solo el 30% de los 29 pacientes tuvieron una mejora.

[48] Quartier, Pierre; Baptiste, Amandine; Despert, Véronique; Allain-Launay, Emma; Koné-Paut, Isabelle; Belot, Alexandre; Kodjikian, Laurent; Monnet, Dominique; Weber, Michel; Elie, Caroline; Bodaghi, Bahram (2017). ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. Annals of the Rheumatic Diseases, (), annrheumdis-2017-212089–. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212089

Conclusiones:

No se puede dar un resultado certero para demostrar que el adalimumab pueda ejercer un efecto beneficioso para el tratamiento de uveítis no infecciosa, si bien los resultados aparentemente parecen favorecer el uso de adalimumab, no hay certeza de su eficacia debido a que el número de participantes fue pequeño (n=32). Además que el nivel de evidencia de este ensayo fue baja. Se debe tomar con criterio los resultados para este ensayo.

ESTUDIOS EN PACIENTES ADULTOS

Jaffe et al. (2016)[49] realizaron un ECA para evaluar la eficacia del adalimumab comparado con placebo en pacientes adultos con uveítis no infecciosa activa. Este fue un ensayo multinacional de fase 3, participaron un total de 217 pacientes que recibieron aleatoriamente adalimumab (n=110) o placebo (n=107).

El resultado a obtener del ensayo fue el fracaso al tratamiento que se basó en la evaluación de nuevas lesiones inflamatorias, agudeza visual mejor corregida, grado de cambio de células de la cámara anterior y el grado de turbidez vítrea. La dosis que se administraron fue de 80 mg de adalimumab como dosis de carga, seguido de dosis de 40 mg cada 2 semanas. Además, todos los pacientes recibieron una ráfaga obligatoria de prednisona seguida de una reducción gradual de la prednisona, siendo el corte en la semana 9.

Resultados:

Fracaso del tratamiento:
Se ha reportado que la mediana de tiempo hasta el fracaso del tratamiento en el grupo de adalimumab fue de 24 semanas y 13 semanas en el grupo placebo. Esto quiere decir, que el grupo de adalimumab tuvo una probabilidad menor de fracasar en el tratamiento en comparación con el grupo placebo (HR= 0.50; CI 95%, 0.36 to 0.70; P<0.001). A continuación de muestra una figura que detalla el fracaso en el tratamiento entre adalimumab y placebo.

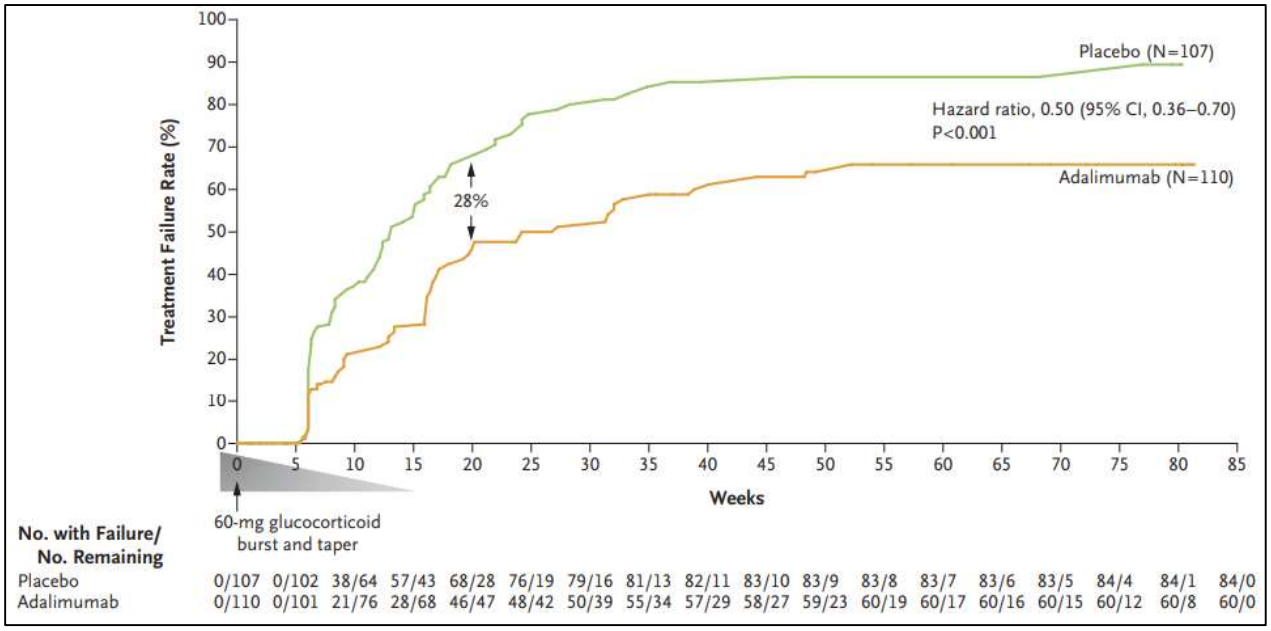


Figura. Curvas comparativas del fracaso del tratamiento entre adalimumab versus placebo.

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

Evaluación de nuevas lesiones inflamatorias:
Los pacientes que recibieron placebo tuvieron más probabilidades de generar nuevas lesiones inflamatorias agudas en comparación con grupo que recibió adalimumab (HR= 0,38; IC del 95 %, 0,21 a 0,69; p = 0,001).

Agudeza visual mejor corregida:
Se reportó que hubo menor empeoramiento de la agudeza visual mejor corregida en el grupo de pacientes que recibió adalimumab en comparación con el grupo placebo (HR 0,56; IC del 95 %, 0,32 a 0,98; P=0,04).

Grado de cambio de células de la cámara anterior:
Hubo un menor grado de cambio de células en los pacientes que usaron adalimumab en comparación con el grupo placebo (HR 0,51; IC del 95 %, de 0,30 a 0,86; P = 0,01).

Grado de turbidez vítrea:
Resultó que fue menor en el grupo de pacientes que usaron adalimumab en comparación el grupo placebo (HR 0,32; IC del 95 %, 0,18 a 0,58; P<0,001).

Conclusiones:

Es probable que el uso de adalimumab sea eficaz en el tratamiento de pacientes con uveítis no infecciosa activa, el nivel de evidencia se considera moderada. Una limitante a este estudio fue el uso de corticosteroides en las etapas iniciales del ensayo, lo que pudo probablemente influir en una sobreestimación del fracaso al tratamiento.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones sistemáticas

ESTUDIOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Norcia et al. (2021)[50] realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la seguridad de la terapia biológica con adalimumab versus placebo para el tratamiento de uveítis pediátrica no infecciosa.

Resultados:

- Para los análisis de seguridad, se consideraron los estudios de Quartier et al. (2017) y de Ramanan et al. (2017).
- En relación a los eventos adversos sistémicos graves, se encontró que no hubo diferencias entre adalimumab en comparación con el placebo (RR 2,51 [IC 95% 0,74-8,54]; P = 0,14; I 2 = 48%).
- En cuanto a los efectos adversos locales, tampoco hubo diferencia entre adalimumab y placebo (RR 1,15 [IC 95% 0,46-2,88]; P = 0,76; I 2 = 1%).
- Los resultados obtenidos para cualquiera de los análisis, tuvieron un nivel de evidencia bajo.

ESTUDIOS EN PACIENTES ADULTOS

Li et al. (2021)[51] realizaron una revisión sistemática basado en ensayos controlados aleatorizados con respecto a la seguridad del adalimumab en comparación con placebo en pacientes adultos con uveítis no infecciosa.

[50] Norcia LF, Kiappe OP, Jorge EC. Biological Therapy in Noninfectious Pediatric Uveitis: A Systematic Review. Clin Ophthalmol. 2021 Sep 7;15:3765-3776. doi: 10.2147/OPTH.S322445. PMID: 34522080; PMCID: PMC8434856.
[51] Li B, Li H, Zhang L, Zheng Y. Efficacy and Safety of Adalimumab in Noninfectious Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol. 2021 Apr 26;12:673984. doi: 10.3389/fphar.2021.673984. PMID: 33981245; PMCID: PMC8109175.

De un total de 918 artículos, solamente se seleccionaron 6 artículos que correspondían a ensayos clínicos aleatorizados, en los que se incluía a un total de 605 participantes. Los ECAs seleccionados tenían las siguientes características: 1) la duración de seguimiento fue mayor a 3 meses y 2) el tamaño de la muestra fue mayor a 10 participantes.
El resultado primario fue el riesgo de fracaso del tratamiento. Mientras que, los resultaron secundarios fueron: 1) el cambio en la mejora de la agudeza visual, 2) cambio en la regeneración celular de la cámara anterior, 3) cambios en el grado de turbidez u opacidad vítrea y, 4) los acontecimientos adversos.

Resultados:

De los 601 pacientes que participaron en el estudio, se informó que se produjeron un total de 3,494 eventos adversos en 406.5 pacientes por año. Del total de eventos adversos, 2,237 fueron atribuidos al grupo que uso adalimumab y 1,257 al grupo que uso placebo; esto indica que el riesgo de eventos adversos fue aproximadamente el doble en los pacientes que usaron adalimumab. Dentro de los eventos adversos más comunes fueron: reacciones en el lugar de la inyección y reacciones alérgicas.

7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados

ESTUDIOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Quartier et al. (2017)[52] realizaron un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad del uso de adalimumab en comparación con placebo, en pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir inyecciones de adalimumab (n=16) o placebo (n=16). Los resultados se dividieron en 2 fases: la fase 1 (fase de doble ciego) duró desde el día 0 hasta el mes 2, en donde se administró aleatoriamente adalimumab o placebo. La fase 2 (fase abierta) empezó desde el mes 2 hasta el mes 12, en donde solo se administró adalimumab durante 10 meses.

Resultados:

Durante la fase de doble ciego, solo se reportó 1 evento adverso grave en el grupo de pacientes que fueron asignados con placebo. Se reportaron un total de 16 eventos adversos no graves en el grupo de adalimumab frente a 21 eventos en el grupo placebo.

Durante la fase abierta, donde solo se administró adalimumab, se reportaron 6 eventos adversos graves, donde el más frecuente fue la hipertonía ocular; y un total de 68 eventos adversos no graves, donde los más frecuentes fueron asociados a infecciones e infestaciones seguidos de trastornos músculo-esqueléticos y desordenes generales y problemas vinculados al sitio de inyección.

ESTUDIOS EN PACIENTES ADULTOS

Jaffe et al. (2016)[53] realizaron un ECA para evaluar la seguridad del adalimumab comparado con placebo en pacientes adultos con uveítis no infecciosa activa. Este fue un ensayo multinacional de fase 3. Participaron un total de 217 pacientes que recibieron aleatoriamente adalimumab (n=110) o placebo (n=107).

[52] Quartier, Pierre; Baptiste, Amandine; Despert, Véronique; Allain-Launay, Emma; Koné-Paut, Isabelle; Belot, Alexandre; Kodjikian, Laurent; Monnet, Dominique; Weber, Michel; Elie, Caroline; Bodaghi, Bahram (2017). ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. Annals of the Rheumatic Diseases, (), annrheumdis-2017-212089–. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212089
[53] Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. N Engl J Med. 2016 Sep 8;375(10):932-43.

Resultados:

La incidencia de eventos adversos fue mayor en el grupo de pacientes que usaron adalimumab (657 eventos reportados) frente al grupo placebo (430 eventos), donde, para cualquiera de los grupos, los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron: reacciones alérgicas en el lugar de la inyección; así mismo, las infecciones graves ocurrieron a un ritmo similar en ambos grupos.

Hubo informes de interés en seguridad para el grupo de adalimumab, donde se informó de dos tipos de cánceres (tumor carcinoide del tracto gastrointestinal y glioblastoma multiforme), también hubo un evento de tuberculosis activa y latente, lupus y trastorno desmielinizante.

Los eventos adversos que llevaron a una interrupción de la participación en el ensayo fueron más comunes en el grupo que usó adalimumab.

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)[54]

El CENAFyT al 25 de mayo del 2022, tiene registrado 973 reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas al principio activo Adalimumab, siendo los grupos etarios más frecuentemente afectado: 45 – 64 años (49.2%) y 18 – 44 años (32.6%).

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas fueron: pirexia (8.5 %), ineficacia del fármaco (6.9 %) y tos (6.3 %).

7.4 VigiAccess[55]

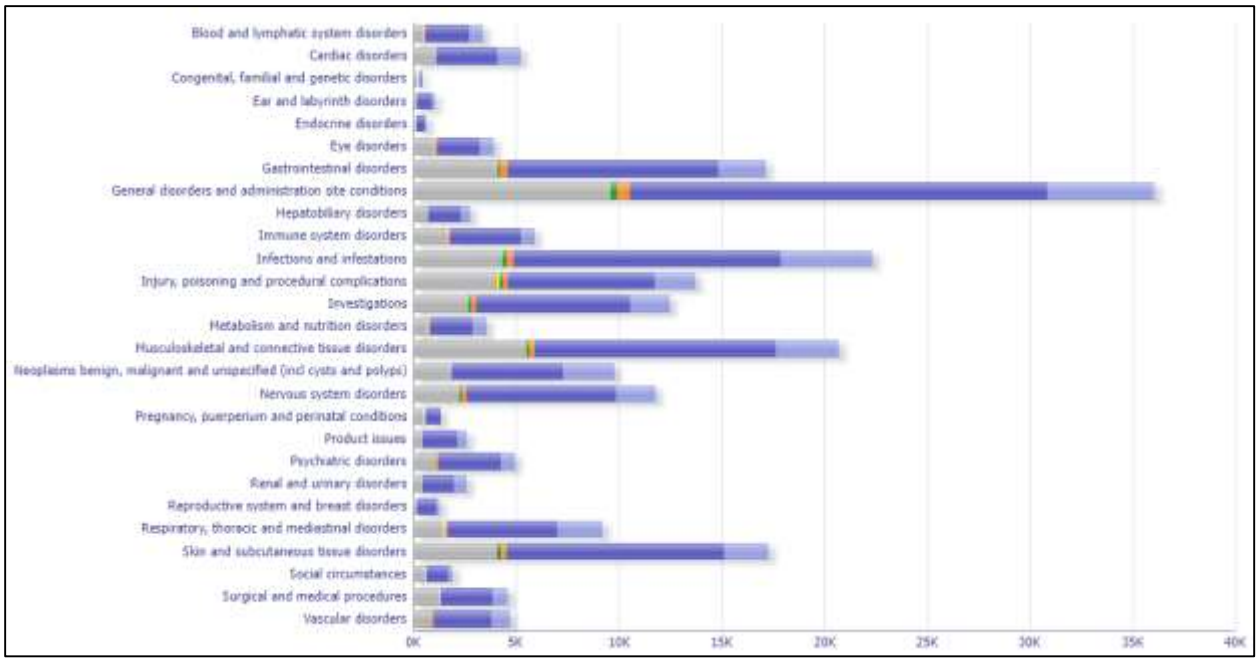
En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS), nos brinda la siguiente información en relación a las reacciones adversas reportadas:

Producto farmacéutico	**ADALIMUMAB**
Tiempo de registros	Desde 2001 hasta 2022
Registros totales de sospechas de reacciones adversas	606,219
Asociación de reacciones adversas más frecuentes	Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio (292,392 casos), infecciones e infestaciones (131,887 casos), y trastornos musculares y del tejido conjuntivo (103,623)

7.5 Eudrovigilancia [56]

La base de datos Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta el 28 de mayo de 2022 se reportaron 85,715 casos de sospecha de reacciones adversas para adalimumab, divididos de la siguiente forma:

[54] MINSA. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. [Internet]. [Actualizado 25 de mayo de 2022, consultado 17 mayo 22]. Disponible en: https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/
[55] WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Consultado 16 mayo 22]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/
[56] EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [Actualizado 14 de mayo de 2022, consultado 16 de mayo de 2022]. Disponibles en: https://www.adrreports.eu/en/



8. OTROS ESTUDIOS

A solicitud del Equipo Técnico Decisor del PNUME, se ha incluido un estudio comparativo entre el adalimumab versus infliximab, como evidencia de productos farmacéuticos que pertenecen al mismo grupo terapéutico, para determinar su eficacia.

Fabiani et al. (2018)[57] realizaron un estudio observacional retrospectivo para evaluar la eficacia y complicaciones del uso de adalimumab e infliximab en pacientes con uveítis no infecciosa.

Para este estudio se reclutaron un total de 107 pacientes, los cuales fueron tratados con adalimumab (n=66) y infliximab (n=41). Se evaluó la disminución global de frecuencia de uveítis no infecciosa, disminución de dosis de corticosteroides, frecuencia de edema macular uveítico, grosor macular central, recaídas y por último complicaciones tras el uso de ambos productos farmacéuticos.

Resultados en eficacia:

La *disminución global de la frecuencia de uveítis* fue de un 66.7% en el grupo de infliximab y 84.2% en el grupo de adalimumab (p=0.09).

La *dosis concomitante de corticosteroides* fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con adalimumab en comparación con los tratados con infliximab, tras 12 meses de tratamiento (p=0.03) como al final del estudio (p=0.0004).

La *frecuencia de edema macular uveítico* fue significativamente mayor en los pacientes que fueron tratados con adalimumab en comparación con los tratados con infliximab luego de 12 meses (p=0.015) y al final del estudio (p=0.011).

En relación al *número de recaídas oculares* para ambos grupos por cada 100 individuos, fue mayor en el grupo de tratado con infliximab (42.86 episodios) en comparación con el grupo tratado con adalimumab (26 episodios).

[57] Fabiani, Claudia; Vitale, Antonio; Rigante, Donato; Emmi, Giacomo; Bitossi, Alice; Lopalco, Giuseppe; Sota, Jurgen; Guerriero, Silvana; Orlando, Ida; Gentileschi, Stefano; Iannone, Florenzo; Frediani, Bruno; Galeazzi, Mauro; Vannozzi, Lorenzo; Tosi, Gian Marco; Cantarini, Luca (2018). Comparative efficacy between adalimumab and infliximab in the treatment of non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis: a retrospective observational study of 107 patients. Clinical Rheumatology, (), –. doi:10.1007/s10067-018-4228-6

Resultados de seguridad:

Del total de pacientes que participaron (n=107), se informó que en el inicio del estudio se reportó que 10 pacientes del grupo de adalimumab y 9 pacientes del grupo de infliximab reportaron complicación oculares. Luego de 12 meses de tratamiento (p> 0.99) y al final del estudio (p= 0.44), no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. La complicación más frecuente las cataratas y la menos frecuente fue la atrofia macular.

9. DATOS DE CONSUMO

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, se han encontrado registros de consumos para Adalimumab 40 mg/0.8 mL Solución Inyectable dentro de los establecimientos de salud del MINSA.

MINSA				
CÓDIGO SISMED	**Producto farmacéutico**	**Unidades consumidas**		**Total de unidades consumidas**
		2020	**2021**	
19705	ADALIMUMAB 40 mg 0.8 mL INYECTABLE	0	12	12

Dentro de los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud (EsSalud), el consumo de Adalimumab 40 mg Solución Inyectable fue:

EsSalud				
CÓDIGO	**Producto farmacéutico**	**Unidades consumidas**		**Total de unidades consumidas**
		2020	**2021**	
010350126	ADALIMUMAB 40 mg	807	921	1,728

10. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los precios reportados por el portal web del SISMED para todos los establecimientos de salud del MINSA, y para el caso EsSalud fue considerado el reporte obtenido a través del IETSI.

10.1 Reporte de Precio de Medicamento[58]

Institución	Producto farmacéutico	Precio Unitario Promedio (S/.)	
		2020	**2021**
MINSA	ADALIMUMAB 40 mg 0.8 mL INYECTABLE	0.00	2,109.23
EsSalud	ADALIMUMAB 40 mg	2,109.23	2,109.23

[58] MINSA. DIGEMID. Sistema Nacional de Información de Precios de Productos Farmacéuticos - SNIPPF. [Internet] [consultado 17 Ene 22]. Disponible en http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto

Reporte de precios comparativos a nivel internacional [59,60]

		Precio en dólares estadounidenses de acuerdo al tipo de cambio de cada país (US$)						
Principio activo	**Concentración**	**EE.UU.**	**Reino Unido**	**España**	**Brasil**	**Colombia**	**México**	**Perú**
Adalimumab	40 mg/0.8 mL	1,167.30	4,434.38	1,256.90	2,729.00	796,40	516,90	
Adalimumab (biosimilar)	40 mg/0.8 mL			1,256.90				636.20

10.2 Costo de tratamiento por paciente al año

Producto farmacéutico	dosis	Costo unitario (S/.)	Costo por mes (S/.)	Costo semestral (S/.)	Costo anual (S/.)
Adalimumab 40 mg	1 ampolla cada 15 días	2,109.23	4,218.46	25,310.76	50,621.52

De acuerdo a los dictámenes aprobados por IETSI, haciendo un análisis del costo de tratamiento por paciente/año, los costos incluidos en este informe serian:

Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N.° 029-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. *Eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa y falla al tratamiento conservador*.

- De acuerdo a este dictamen se necesitarían un total de **26 inyectables** por paciente al año, lo cual el costo ascendería a S/. **54,839.98 soles.**

Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N.° 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. *Eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de pacientes adultos con uveítis activa no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores*.

- De acuerdo a este dictamen se necesitarían un total de **28 inyectables** por paciente al año, lo cual el costo ascendería a S/. **59,058.44 soles.**

11. RESUMEN

La uveítis es una inflamación de tipo intraocular de la capa intermedia del ojo, aunque puede afectar otras estructuras tales como el cristalino, la retina, nervio óptico y el humor vítreo. Un síntoma característico es el enrojecimiento y dolor en el ojo. Su origen puede ser infeccioso o no infeccioso. Cuando la condición es de origen no infeccioso, la etiología casi siempre es de tipo inmunitaria.

Aunque no existe un diagnóstico claro, este se basa en la observación de los síntomas y en especial de la exploración física. Se pueden usar diagnósticos diferenciales por medio de técnicas o métodos instrumentales.

Con respecto a la fisiopatología, la uveítis no infecciosa tiene un origen autoinmune, basado principalmente por la producción del factor de necrosis tumoral lo cual desencadena la inflamación de tipo inmunógena.

[59] Mosegui, GBG, Antõnanzas, F., de Mello Vianna, CM et al. Precios de medicamentos en países latinoamericanos: el caso de la artritis reumatoide Biosimilares. Adv Rheumatol 61, 14 (2021). https://doi.org/10.1186/s42358-021-00172-w

[60] MINSA. DIGEMID. Sistema Nacional de Información de Precios de Productos Farmacéuticos - SNIPPF. [Internet] [consultado 01 de junio de 2022]. Disponible en http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto

La prevalencia de uveítis no infecciosa es variable. En la mayoría de estudios epidemiológicos, analizan los datos en base a la etiología, incluyendo sin distinción entre uveítis infecciosa, no infecciosa e idiopática; por lo que se plantea usar el término uveítis como tal. Entonces, su prevalencia es de 17 a 52 casos por cada 100,000 habitantes, lo que la califica como enfermedad rara. Además, es muy común en personas de 20 o 59 años. Es considerada como la cuarta causa de ceguera entre la población. En el Perú, según el último informe de EsSalud, durante el 2021 se atendieron un total de 218 casos de uveítis no infecciosa.

El tratamiento de uveítis no infecciosa presenta un variado arsenal terapéutico y que, dependiendo de la severidad, de la respuesta o de la intolerancia a otros medicamentos, puede emplear los siguientes agentes terapéuticos: corticoides tópicos o sistémicos (que constituyen el arsenal terapéutico de primera línea), inmunomoduladores sistémicos y productos biológicos (donde se incluye el uso de adalimumab).

En respuesta a los Dictámenes Preliminares aprobados por el IETSI, se ha propuesto los siguientes esquemas de tratamientos. Para el caso de pacientes pediátricos, el uso de agentes terapéuticos debe ser escalonado, iniciando como primera línea el uso de corticoides, seguido de agentes inmunomoduladores convencionales. Cuando a pesar del uso de estos agentes, el paciente es refractario, entonces es necesario usar agentes biológicos. En el caso de pacientes adultos, se debe iniciar como primera línea el uso de corticoides. Cuando exista una falla en el tratamiento o se quiera conservar los corticoides, es necesario aplicar una terapia inmunomoduladora agresiva, siendo su administración y elección escalonada. Cuando la inflamación sea continua, desarrolle intolerancia o genere efectos adversos, es recomendable usar agentes biológicos.

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal que modula la acción del factor de necrosis tumoral alfa, uniéndose a su receptor, alterando su acción biológica como la inflamación u otros procesos inmunitarios. Otro mecanismo de acción es que provoca la apoptosis y lisis de las células que contiene el TNF-α.

La agencia reguladora FDA ha dado autorización del adalimumab para sus indicación en caso de uveítis no infecciosa en pacientes adultos y pediátricos, sin embargo, la EMA agrega que el adalimumab se puede indicar en casos donde el paciente ha presentados respuesta inadecuada a corticosteroides o son intolerantes a la terapia convencional.

El producto farmacéutico adalimumab se encuentra incluido en la 22° Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS y en la 8° Lista de medicamentos Esenciales para Niños. Sin embargo, este producto farmacéutico no se encuentra incluido en el PNUME. Adalimumab se encuentra incluido dentro de la Lista de Productos Biológicos Similares de DIGEMID.

Los sumarios Best Practice, DynaMed y UpToDate coinciden en recomendar como primera línea de tratamiento el uso de corticoides y dependiendo de la severidad o grado de acción y efecto puede ser tópicos o sistémicos; teniendo en consideración los efectos adversos mediante la regularización de la dosis si se pretende usar a largo plazo. Por otro lado, cuando haya resistencia, intolerancia o una respuesta inadecuada, se sugiere como segunda opción primaria, el uso de agentes biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral donde se incluye el adalimumab.

En relación a las GPC, el Colegio Americano de Reumatología y el Real Colegio de Oftalmólogos consideran como una posible opción de tratamiento el uso de adalimumab, dado que existe poca evidencia o evidencia de calidad que respalde el uso de adalimumab en el tratamiento de uveítis no infecciosa; diferente opinión merece la Academia Americana de Oftalmología, quienes consideran que sí es una opción de tratamiento el uso de adalimumab, considerando su nivel de

recomendación aceptable. Por otro lado, todas las GPC consideran que el tratamiento de primera línea sigue siendo el tratamiento con el uso de corticosteroides tópicos o sistémicos.

Se han encontrados 04 Evaluaciones de Tecnología Sanitaria para evaluar el uso de adalimumab en el tratamiento de uveítis no infecciosa en niños, adolescentes y adultos. Dos ETS fueron realizados por la Agencia Canadiense y 02 ETS considerados como Dictámenes Preliminares elaborados por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI).

La Agencia Canadiense CADTH, ha realizado 02 ETS en relación al uso de adalimumab en el tratamiento de la uveítis no infecciosa comparado con placebo. Se analizó dos tipos de poblaciones: pacientes pediátricos y otra en pacientes adultos. La ETS sobre el uso de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa ha concluido que el producto farmacéutico adalimumab podría representar una posible opción de tratamiento debido a que los análisis y resultados estadísticos no fueron lo suficientemente consistentes y en algunos casos hasta contradictorios en cuando a su eficacia. En la seguridad, de las dos revisiones sistemáticas consideradas, se ha encontrado que, en una RS el grupo de adalimumab presentó el mayor porcentaje de reacciones adversas, mientas que otra RS no encontró diferencias entre el adalimumab comparado con el placebo. En relación a pacientes adultos con uveítis no infecciosa, también se encontró que, en todos los resultados de eficacia el adalimumab no mostró un resultado contundente y consistente en los datos estadísticos, no siendo del todo claro si realmente habría un efecto beneficio en el tratamiento de la condición. En la seguridad del producto farmacéutico, se ha encontrado que en los pacientes adultos hubo más frecuencia de eventos adversos en los pacientes que usaron adalimumab que en los que usaron placebo, siendo los eventos adversos más frecuentes alergias y reacciones en el lugar de inyección.

El IETSI también ha realizado dos reportes del uso de adalimumab en pacientes pediátricos y adultos con uveítis no infecciosa. En los pacientes pediátricos, todos los resultados incluidos de la evidencia incluida en la ETS no dieron un resultado consistente sobre el uso de adalimumab, a pesar que el comparador fue placebo. En relación a la seguridad, hubo más reportes en el grupo de adalimumab en comparación al placebo, además la ETS informa que no se encontraron evidencias a largo plazo en niños que usaran el adalimumab en el tratamiento de uveítis. En el caso de los pacientes adultos, encontraron que las recaídas fueron menores en los pacientes que fueron tratados con adalimumab en comparación con quienes recibieron corticoides. En relación a la seguridad, se encontró que fueron más los eventos adversos que se desarrollaron en los pacientes del grupo del adalimumab en comparación los que recibieron placebo; esta fue la razón por la que muchos pacientes dejaran o interrumpieran el estudio.

En relación a la evidencia de eficacia y seguridad, se han encontrado 02 RS. La RS de Norcia y col. (2021, que analizó el uso de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa, ha reportado que en todos los resultados el adalimumab fue superior en comparación con el placebo para el tratamiento de la uveítis, sin embargo, tras un análisis del nivel de evidencia fueron calificados como bajos, razón por la cual se debería tomar con criterio analítico la eficacia del adalimumab. En los resultados de seguridad, no se encontraron diferencia en reportar eventos adversos en ambos grupos, pero también se determinó que la evidencia fue baja. Otra RS realizada por Li y col. (2021), en los resultados de eficacia, evidencia que el adalimumab podría ser una posible opción para el tratamiento de uveítis no infecciosa debido a que los resultados estadísticos fueron de un nivel moderado. En seguridad, se informó que el número de eventos adversos fuero casi el doble en el grupo de adalimumab en comparación el placebo, siendo los más comunes, reacciones en el sitio de inyección y reacciones alérgicas.

Se han encontrado 02 ECAs para evaluar la eficacia y seguridad del adalimumab en pacientes pediátricos y adultos comparado con placebo. En el ECA realizado por Quartier y col. (2017), un ensayo de 2 fases: fase doble ciego y fase abierta; aunque los resultados favorecieron al grupo de adalimumab, los resultados de este ensayo no podrían representar una eficacia certera del

producto farmacéutico debido a que la muestra poblacional fue muy pequeña (32 participantes). En cuando a seguridad, se ha determinado que en la fase de doble ciego hubo más incidencias de reacciones adversas en el grupo placebo en comparación con adalimumab, mientras que, en la fase abierta, donde solo se analizó al adalimumab, se pudo constatar que hubo reacciones adversas, siendo 6 graves y 68 no graves. Otro ECA, de Jaffe y col. (2016), evaluó el uso de adalimumab en comparación con placebo en pacientes adultos con uveítis no infecciosa activa, determinándose que el adalimumab sería probablemente eficaz en el tratamiento de la uveítis; esto debido a que, en las etapas iniciales del ensayo, los pacientes recibieron corticoides, lo que pudo haber influenciado en los resultados a favor del adalimumab en comparación con placebo. En seguridad, hubo más incidencia de reacciones adversas en el grupo de adalimumab en comparación el placebo (657 eventos versus 430 eventos, respectivamente); por otro lado, se reportaron eventos adversos en el grupo de adalimumab que fueron motivo de interrupción en los pacientes para seguir en el ensayo.

Se incluyó un estudio comparativo, a solicitud del Equipo Técnico Decisor, donde se compara el uso de adalimumab con infliximab para el tratamiento de uveítis no infecciosa. El estudio de Fabiani y col. (2018), en relación a la eficacia, muestra que los resultados entre ambos productos farmacéuticos son diversos; en relación a la dosis usada concomitantemente con un corticoides, el adalimumab demostró que requirió más dosis de corticoides en comparación con el infliximab; en relación a las recaídas oculares, el infliximab tuvo un mayor número de reportes en comparación con el adalimumab. Con respecto a la seguridad, no se ha encontrado diferentes entre ambos productos farmacéuticos, siendo las más frecuentes el desarrollo de cataratas y menos frecuente la atrofia macular.

A la fecha, el CENAFyT ha registrado un total de 973 casos de sospechas de reacciones adversas asociadas al principio activo Adalimumab. El grupo etario que reportó más frecuencia de reacciones adversas fue el de 45 a 64 años (49.2%). Las reacciones adversas más frecuentes fueron: pirexia, ineficacia del fármaco y tos.

Durante los años 2020 y 2021, los establecimientos de salud del MINSA han reportado un consumo de 12 unidades de Adalimumab 40 mg Solución Inyectable; mientras que los establecimientos de salud de EsSalud reportaron un total de 1,728 unidades. Se desconoce las indicaciones por la cual fue prescrito este producto farmacéutico.

En relación a los costos del producto farmacéutico Adalimumab 40 mg Solución Inyectable, los establecimientos de salud del MINSA y EsSalud reportan un costo de S/. 2,109.23 soles.

El costo de tratamiento al año para un paciente tratado con Adalimumab 40 mg Solución Inyectable ascendería a S/. 50,621.52 soles.

12. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al producto farmacéutico Adalimumab 40 mg Solución Inyectable subcutáneo para el tratamiento de uveítis no infecciosa y falla al tratamiento conservador en pacientes pediátricos, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al producto farmacéutico Adalimumab 40 mg Solución Inyectable subcutáneo para el tratamiento de uveítis no infecciosa y con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores en pacientes adultos, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información

Pregunta clínica 1:

En pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa ¿el tratamiento con adalimumab es más eficaz y seguro que el tratamiento con placebo en donde hay falla al tratamiento conversador?

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	**Árbol de búsqueda Resultados** (uveitis) AND (adalimumab) AND (children) **Fecha de búsqueda:** Sin restricciones Resultados: 193 *Meta-Analysis, Systematic Review: 9* *Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial.: 8* *Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study: 16*	**1 RS** Norcia, 2021 **1 ECA** Quartier, 2017
TRIPDATABASE	uveitis AND adalimumab Resultados: 397 Revisiones sistemáticas: 10 Guías de práctica clínica: 19	**3 GPC** EE.UU. (2019) EE.UU. (2018) U.K. (2018)
DYNAMED	"uveitis" Resultados: 16 sumarios	**02**
UPTODATE	"uveitis"	**01**
BEST PRACTICE	"uveitis"	**01**
BRISA	"adalimumab" Resultados: 2	**01 ETS** IETSI, 2018
CADTH	"adalimumab" Resultados: 6	**1 ETS**

Pregunta clínica 2:

En pacientes adultos con uveítis no infecciosa ¿el tratamiento con adalimumab más corticoides o inmunomoduladores es más eficaz y seguro que el tratamiento con ciclofosfamida más corticoides en donde existe una respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores?

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	**Árbol de búsqueda Resultados** (uveitis) AND (adalimumab) AND (adult) **Fecha de búsqueda:** Sin restricciones Resultados: 271 *Meta-Analysis, Systematic Review: 9* *Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial.: 8* *Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study: 16*	**1 RS** Li, 2021 **1 ECA** Jaffe, 2016
TRIPDATABASE	uveitis AND adalimumab Resultados: 397 Revisiones sistemáticas: 10 Guías de práctica clínica: 19	**4 GPC** EE.UU. (2019) EE.UU. (2018) U.K. (2018)
DYNAMED	"uveitis" Resultados: 16 sumarios	**02**
UPTODATE	"uveitis"	**01**
BEST PRACTICE	"uveitis"	**01**
BRISA	"adalimumab" Resultados: 2	**01 ETS** IETSI, 2018
CADTH	"adalimumab" Resultados: 6	**1 ETS**